



Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Ein neuronales Netzwerk zur Evaluierung der Verhaltensrelevanz von salienten Ereignissen außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2015

vorgelegt von

Lisa Sofie Strauß, geb. Kirchenbauer,
geboren am 02.03.1979 in Karlsruhe

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung / Summary	4
1.1.	Zusammenfassung	4
1.2.	Summary: A neural system for evaluating the behavioral relevance of salient events outside the current focus of attention	4
2.	Einleitung.....	6
2.1.	Theoretische Grundlagen.....	6
2.1.1.	Exekutive Funktionen.....	6
2.1.2.	Methoden zur Erfassung der Hirnaktivität	14
2.1.3.	Neuronale Korrelate exekutiver Funktionen	18
2.2.	Ziel der Arbeit und Arbeitshypothese.....	19
3.	Material und Methoden.....	22
3.1.	Versuchspersonen	22
3.2.	Material.....	22
3.3.	Paradigma	23
3.4.	Versuchsaufbau.....	26
3.5.	Auswertung der Daten	27
3.5.1.	Auswertung der Verhaltensdaten	27
3.5.2.	Auswertung der fMRI-Daten.....	27
4.	Ergebnisse	32
4.1.	Analyse der Verhaltensdaten	32
4.1.1.	Fehlerrate	32
4.1.2.	Reaktionszeit.....	32
4.2.	Analyse der funktionellen Bilddaten	34
5.	Diskussion.....	40
6.	Literaturverzeichnis	48
7.	Publikationen	54

8.	Danksagung.....	55
9.	Lebenslauf.....	56

1. Zusammenfassung / Summary

1.1. Zusammenfassung

Adaptives Verhalten ist in einer Umwelt, die sich von Sekunde zu Sekunde verändert, Voraussetzung für das erfolgreiche Überleben eines Individuums. Das Erkennen und Bewerten von neuen Gegebenheiten und, falls notwendig, das rasche Reagieren auf sie ist eine essentielle Fähigkeit und unabdingbares Mittel eines zielgerichteten Lebens.

Ziel der folgenden Studie war es, mittels funktioneller Kernspintomographie die neuronalen Aktivierungen darzustellen, die durch verhaltensrelevante seltene Ereignisse und ihre Verarbeitung hervorgerufen werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde ein sogenanntes „Task-switching“-Paradigma mit 14 gesunden Probanden durchgeführt, in dem es neben den Standardreizen in den Dimensionen Farbe und Form auf unerwartete, bezüglich der Farbe abweichende Reize zu reagieren galt.

Es gelang, ein frontoparietales Netzwerk, den posterioren orbitofrontalen Kortex, den anterioren cingulären Kortex wie auch den temporoparietalen Übergangskortex beinhaltend, abzugrenzen. Dieses Netzwerk scheint dafür verantwortlich zu sein, neue, unerwartete Umweltreize rasch zu evaluieren und gegebenenfalls eine adäquate Verhaltensanpassung einzuleiten.

1.2. ***Summary: A neural system for evaluating the behavioral relevance of salient events outside the current focus of attention***

Adaptive behaviour is central for survival of any creature in an environment that is ever-changing. To detect and evaluate new conditions and, if necessary, react quickly to new circumstances is an essential ability and an important means.

Aim of the following functional magnetic resonance imaging study was to investigate neural activation associated with the processing of salient behavioural relevant stimuli. 14 healthy humans had to perform a cued task-switching paradigm, where they had to react on salient infrequent objects with a deviant colour in addition to frequent standard stimuli with dimensions colour and shape.

It was possible to detect a frontoparietal network including parts of the posterior orbitofrontal cortex, the anterior cingulate cortex and the tempoparietal junction area. It seems that this network makes sure that new, unexpected environmental conditions can be quickly evaluated and if necessary a rapid adaptive behaviour change can be implemented.

2. Einleitung

2.1. *Theoretische Grundlagen*

2.1.1. **Exekutive Funktionen**

Der Mensch braucht in einer sich ständig ändernden, komplexen Umwelt ein System, das zwischen verschiedenen Anforderungen und Aufgaben vermitteln und das Erreichen verschiedener Ziele koordinieren kann. Exekutive Funktionen wurden von Sturm, Herrmann und Wallesch (2000) definiert als: „Mentale Prozesse höherer Ordnung, die ein komplexes Nervennetzwerk benötigen, das sowohl kortikale als auch subkortikale Komponenten umfasst.“

Exekutive Funktionen nach DSM-IV:

- Abstraktes Denken
- Fähigkeit zur Planung
- Auslösung, Sequenzierung, Überwachung und Beendigung komplexer Aufgaben
- Arbeitsgedächtnis

erweitert:

- Aufgabenwechselprozesse
- Strategische Planungsprozesse
- Problemlösen
- Kognitive Kontrolle
- Selektive Aufmerksamkeit
- Arbeitsgedächtnis
- Gedächtnisabruf
- Sequenzieren (Verarbeitung in der Zeit und zeitliche Integration)
- Lernen und Imitationsverhalten
- Soziale und emotionale Selbstregulation
- Integrative Funktion bei multimodaler Informationsverarbeitung

2.1.1.1. **Modelle der exekutiven Funktionen**

Unter den „mentalischen Prozessen höherer Ordnung“ werden kognitive Leistungen wie

kognitive Flexibilität, Handlungsplanung, Koordination, Inhibition, Zielüberwachung und allgemeines Problemlösen verstanden. Lezak (1995) schreibt: „Unter Exekutivfunktionen werden Funktionen subsumiert, welche einer Person erlauben, selbständig, absichtlich und zielstrebig selbstdienliche Aktivitäten und Handlungen auszuführen“.

Immer wieder versuchte man eine einzelne Institution zu benennen, die für die Kontrolle und Anpassung von Verhalten verantwortlich ist. So definierte James mit dem „Willen“ schon 1890 ein System, das die kognitive Flexibilität ermöglichen sollte. Im sogenannten „Mehrspeichermodell“ von Atkinson und Shiffrin (1968) kommt dem sogenannten „Kurzzeitspeicher“ entscheidende Bedeutung zu. Eingehende Informationen werden demzufolge selektiert und der Zugriff auf das Langzeitgedächtnis und die Speicherung in diesem werden koordiniert. Je länger eine Information im Kurzzeitspeicher gehalten wird, desto wahrscheinlicher wird eine Übernahme ins Langzeitgedächtnis. Mittels dem so genannten „Rehearsal“-Mechanismus kann Information im Kurzzeitspeicher gehalten und der Transfer ins Langzeitgedächtnis ermöglicht werden.

Baddeley und Hitch entwickelten 1974 zum Arbeitsgedächtnis das Modell der „Drei-Komponenten“. Baddeley (1985; 1996) führte die Arbeit weiter und benannte in seinem „Working-Memory“-Modell mit der „zentralen Exekutive“ ein System, das in der Lage sein sollte, die Planung, Ausführung und Koordination kognitiver Prozesse durchzuführen. Atkinsons Theorie eines einheitlichen Kurzzeitspeichers wurde von der, eines aus verschiedenen Teilen bestehenden Kurzzeitgedächtnisses abgelöst:

1. die zentrale Exekutive, mit der Funktion eines übergeordneten Kontrollsystems. Sie koordiniert die anderen Subsysteme, überwacht das Dekodieren von Informationsmaterial, kontrolliert Aufmerksamkeitsfokussierung und ist an der Reaktivierung von Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis beteiligt.
2. die phonologische Schleife („Phonological Loop“) dient der Aufnahme, Speicherung und Reproduktion von sprachlichen Informationen. Sie ist wiederum in zwei Komponenten unterteilt: einen phonologischen Speicher („Phonological Store“) und einen artikulatorischen Kontrollprozess („Articulatory Control Process“).
3. der visuell-räumliche Notizblock („Visuospatial Scetchpad“), verantwortlich für das Verarbeiten und Speichern von visuellem und räumlichem Material, aber auch für sprachliche Information, die in visueller Form nachträglich encodiert wird.

Als Erweiterung seines ursprünglichen Modells schlägt Baddeley einen sogenannten „Episodic Buffer“ (Abbildung 1) vor, der als temporärer Zwischenspeicher und zur Integration Informationen verschiedener Herkunft dienen soll. Alle Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses haben eine begrenzte Kapazität, d.h. je größer die Konkurrenz um diese limitierten Ressourcen, desto geringer deren Effektivität.

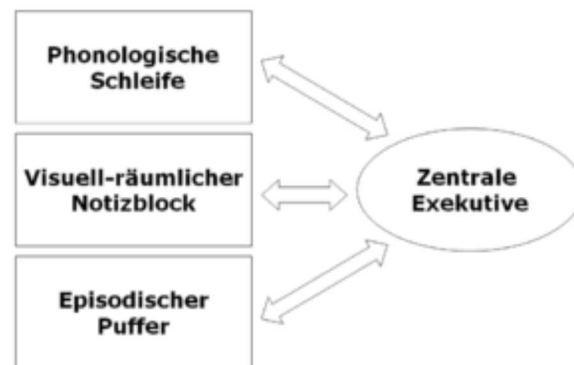


Abbildung 1: Arbeitsgedächtnissmodell nach Baddeley

Das „Attention to Action“-Modell wurde von Norman und Shallice entwickelt (1986). Das „Supervisory Attentional System“ stellt hier ein übergeordnetes System von komplexen kognitiven Prozessen wie Zielverfolgung, Strategieentwicklung, sowie die Verarbeitung von neuartigen Situationen dar. Es wird vor allem dann aktiviert, wenn neue unbekannte Situationen auftreten, die nicht mit Hilfe bekannter, schon erlernter Strategien zu lösen sind. Für die Routinesituationen ist ein anderes System zuständig, das sogenannte „Contention Scheduling“. Es ist in der Lage schnell auf bekannte, von außen einwirkende Informationen mit eingeübten Handlungsabläufen zu reagieren.

Inzwischen wird die Theorie einer einzelnen Kontrollinstitution weitgehend ablehnt und die Forschung bewegt sich hin zu Modellen dynamischer Interaktion komplementärer neuronaler Systeme und Netzwerke (Monsell 1996; Monsell & Driver, 2000).

Aufmerksamkeit als Teil der exekutiven Funktionen:

Der Begriff der Aufmerksamkeit beinhaltet zwei wesentliche Bedeutungen:

Erstens, wie auch im allgemeinen Sprachgebrauch die der Ausrichtung der Wahrnehmung. Richten wir unsere Wahrnehmung auf ein Ziel aus einer Fülle von uns umgebenden Umweltreizen, beispielsweise auf ein Objekt, eine Person oder einen akustischen Reiz wie ein Gespräch, werden wir dieses nicht nur rein sensorisch wahrnehmen sondern intellektuell

weiterverarbeiten.

Müller (Neuropsychologie S. 257) beschreibt dies mit den Worten „Eine der Hauptfunktionen der Aufmerksamkeit besteht in der Selektion von perzeptiver Information zur Verhaltenssteuerung“. Diese sogenannte „selektive Aufmerksamkeit“ wurde schon früh untersucht und mittels verschiedener Theorien zu erklären versucht.

Broadbent (1958) entwickelte die sogenannte Filtertheorie: Zu einem Zeitpunkt kann durch einen zentralen Prozessor nur ein Eingangsreiz effektiv verarbeitet werden. Ein Filtermechanismus wählt auf einer frühen Verarbeitungsstufe den relevantesten Reiz aus, alle anderen werden nach dem „Alles oder Nichts“-Prinzip vollständig abgeblockt.

In der sogenannten „Attenuationstheorie der Aufmerksamkeit“ von Treisman (1964) wird durch einen frühen Auswahlmechanismus die Weiterleitung und Weiterverarbeitung nicht aufgemerkter Information abschwächt, nicht aber komplett unterbrochen.

Deutsch und Deutsch (1963) vertraten im Gegensatz dazu die „Theorie der späten Selektion“: Alle Eingangsreize werden zunächst analysiert, auf einer späteren Stufe erfolgt dann eine Weiterverarbeitung (in Bezug auf Verhaltensanpassung) derer, die für die momentane Aufgabenstellung relevant sind.

Spätere Studien fanden Belege für flexible, sowohl frühe als auch späte Selektion von Eingangsreizen, abhängig von der jeweiligen Aufgabenanforderung (Johnston u. Heinz 1979; Lavie 1995).

Die zweite Bedeutung des Begriffs Aufmerksamkeit, auf die in dieser Arbeit der Hauptaugenmerk gerichtet ist, ist die der sogenannten „exekutiven Aufmerksamkeit“. Als Teil der exekutiven Handlungskontrolle übernimmt die Aufmerksamkeit Prozesse der Überwachung und Anpassung, von der Wahrnehmung bis zur motorischen Reaktion, immer mit der Intention der optimalen Ausführung spezifischer Verhaltens- und Handlungsziele.

Dies ist auch die wesentliche, beiden Funktionen gemeinsame, übergeordnete Aufgabe für ein an die Umwelt angepasstes Verhalten optimale Bedingungen zu schaffen.

2.1.1.2. Testparadigmen zur Erfassung exekutiver Kontrollprozesse

Die Erforschung der Exekutiven Kontrollprozesse wurde mit Hilfe verschiedenster Testaufgaben vorangebracht. Im Folgenden werden einige Testverfahren näher beschrieben, die verschiedene Komponenten der kognitiven Kontrolle untersuchen. Detailliert werden Task-Switching- und Oddball-Paradigma beschrieben, die auch die Testfunktionen der hier

durchgeführten Studie darstellen.

Stroop-Test

Der Stroop-Test dient vor allem der Erfassung der Fähigkeit zur Lösung von Interferenz. Bei diesem Test sollen im ersten Durchgang die Wörter, die Farben bezeichnen, so schnell wie möglich vorgelesen werden. Die Farbwörter sind jedoch in einer dem Sinn widersprüchlichen Farbe abgedruckt. So soll beispielsweise das Wort „Grün“ vorgelesen werden, das in Rot gedruckt ist. Im zweiten Durchgang soll die Farbe, in welchem das Wort erscheint, so schnell wie möglich genannt werden. Diese Interferenz zwischen Informationen verlangt die Fähigkeit der „Reizunterdrückung“ und die Fähigkeit, zwischen wichtiger und unwichtiger Information zu unterscheiden.

BLAU **GRÜN** **ROT**

Abbildung 2: Stroop Test

Wisconsin Card Sorting Test

Dieser Test dient der Messung der Konzeptbildungsfähigkeit, der kognitiven Flexibilität, der Umstellungsfähigkeit und der Neigung zur Perseveration. Der Versuchsperson werden vier Karten vorgelegt, eine fünfte Karte soll einer der vier Karten zugeordnet werden. Das Zuordnungskriterium (Farbe, Form oder Zahl) wird dem Probanden nicht mitgeteilt. Findet die Testperson das gültige Kriterium, erhält sie eine positive Rückmeldung vom Untersucher. Das Zuordnungskriterium bleibt für weitere zehn Versuche konstant. Bei der elften Zuordnung wird es spontan und unerwartet vom Versuchsleiter gewechselt, der Proband muss also sein zuvor erworbenes Konzept ändern.

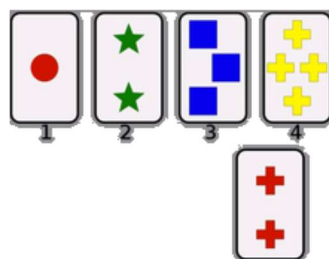


Abbildung 3: Wisconsin Card Sorting Test

Türme von Hanoi

Dieses Testverfahren dient der Erfassung von Problemlöse- und Planungsprozessen. Der Testaufbau besteht aus drei verschiedenfarbigen Kreisscheiben beziehungsweise Kugeln, die auf drei nebeneinander angeordneten vertikalen Stäben von unterschiedlicher Länge angeordnet sind. Auf den Stäben ist entweder Platz für einen, zwei oder drei Bausteine. Ziel der Aufgabe ist es, in einer minimal erforderlichen Anzahl von Zügen die Objekte von einem Ausgangszustand in einen vorgegebenen Zielzustand zu überführen. Dabei darf bei jedem Zug jeweils nur ein Gegenstand versetzt werden.

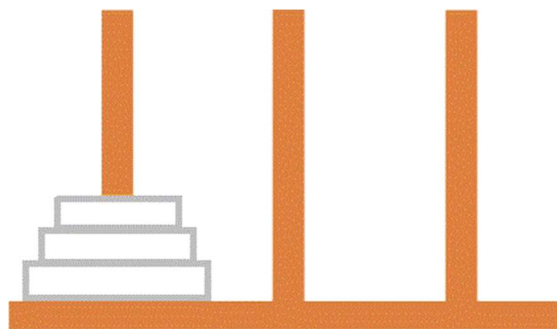


Abbildung 4: Türme von Hanoi

Das Task-Switching-Paradigma

Bei der Untersuchung von Prozessen der Handlungssteuerung hat sich das Paradigma des Aufgabenwechsels (Task-Switching) besonders bewährt. Einfache und kurze Aufgaben („Single Step Task“; Monsell, 1996) werden dabei von Versuchspersonen bearbeitet, gleichzeitig können Bearbeitungszeiten, Fehler und Hirnaktivierungen aufgezeichnet werden.

Diese Aufgaben sind meist kognitive Entscheidungs- oder Klassifizierungsaufgaben. Alle Experimente zum Aufgabenwechsel haben das Ziel den Beitrag der exekutiven Prozesse zu maximieren, indem Versuchspersonen veranlasst werden, verschiedenartige Aufgaben in schnellem Wechsel zu bearbeiten. Verglichen wird die Bedingung der Bearbeitung wechselnder Aufgabenstellung mit der Bearbeitung gleichförmiger Aufgaben.

Das Task-switching-Paradigma kann in verschiedener Art und Weise dargeboten werden. Jersild (1927) wie auch Spector und Biedermann (1976) haben die Bearbeitungszeit von Blöcken, in denen Versuchspersonen eine Aufgabe kontinuierlich lösen verglichen mit Blöcken, in denen die Aufgabenstellung wechselt. Im „Alternating Run Paradigm“ von Rogers und Monsell (1995) ändert sich die Aufgabenstellung regelmäßig alle „n-Trials“. So gelingt

es, den Unterschied in der Arbeitsgedächtnisleistung innerhalb der Blöcke, der im ursprünglichen Paradigma noch vorhanden war, zu minimieren. Eine weitere Möglichkeit, ist das so genannte „Task-Cueing-Paradigma“ (Sudevan & Taylor, 1987; Meiran, 1996), wo ein Hinweisreiz entweder vor oder gleichzeitig mit der Aufgabe präsentiert wird und einen Aufgabenwechsel ankündigt. So ist es möglich das Vorbereitungsintervall vor Aufgabenwechsel unabhängig von der Antwortzeit zu beeinflussen.

Im Durchschnitt kommt es beim Wechsel der Aufgabenstellungen zu einer erhöhten Fehlerrate. Erfordert die Bearbeitung der wechselnden Aufgaben mehr Zeit als die Bearbeitung gleichartiger, wird diese Differenz als sogenannte Wechselkosten („Switch Costs“) bezeichnet, d.h. als eine zusätzliche Menge an Zeit, die für die Umstellung auf eine neuartige Aufgabe erforderlich ist. Diese Wechselkosten wurden schon 1976 von Spector und Biedermann beschrieben und als erforderliche Zeit der Gedächtnisleistung zum Abrufen der geforderten Aufgabenstellung interpretiert. Außer den „Switch“-Kosten ruft das Task-Switching noch eine Reihe weiterer interessanter Phänomene hervor (Monsell, 2003):

Der „Vorbereitungseffekt“ beispielsweise reduziert die Wechselkosten, d.h. wenn die nächste

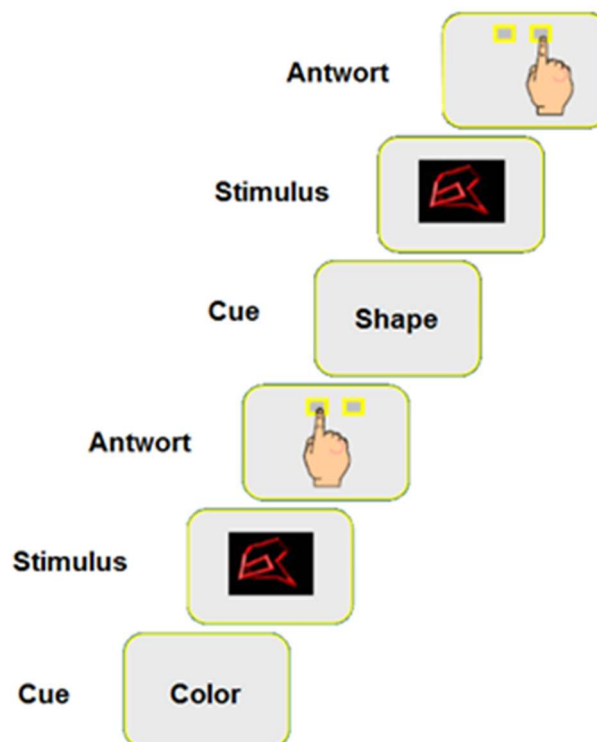


Abbildung 5: Task-Switching-Paradigma

Aufgabenstellung bekannt ist und außerdem Zeit zur Vorbereitung besteht, reduziert sich die durchschnittliche Zeitverlängerung eines Aufgabenwechsels. „Residualkosten“ bleiben stets vorhanden: Auch wenn die Vorbereitungszeit bis auf mehrere Sekunden verlängert wird,

bleiben immer noch wesentliche Reaktionszeitverlängerungen nach einem Aufgabenwechsel. „Mixing Costs“ entstehen in allen Experimenten mit Aufgabenwechseln im Vergleich zu „Ein-Aufgaben-Tests“, auch wenn lange kein Wechsel mehr stattgefunden hat. Das „Task-Switching“ hat also sowohl einen kurzfristigen als auch einen langfristigen Effekt auf die Reaktion der Versuchsperson.

Das Oddball-Paradigma

Der Begriff „Oddball“ (wörtlich „komischer Kauz“, „Sonderling“) bezeichnet einen abweichenden, unerwarteten Stimulus innerhalb einer Serie gleichbleibender Reize. In

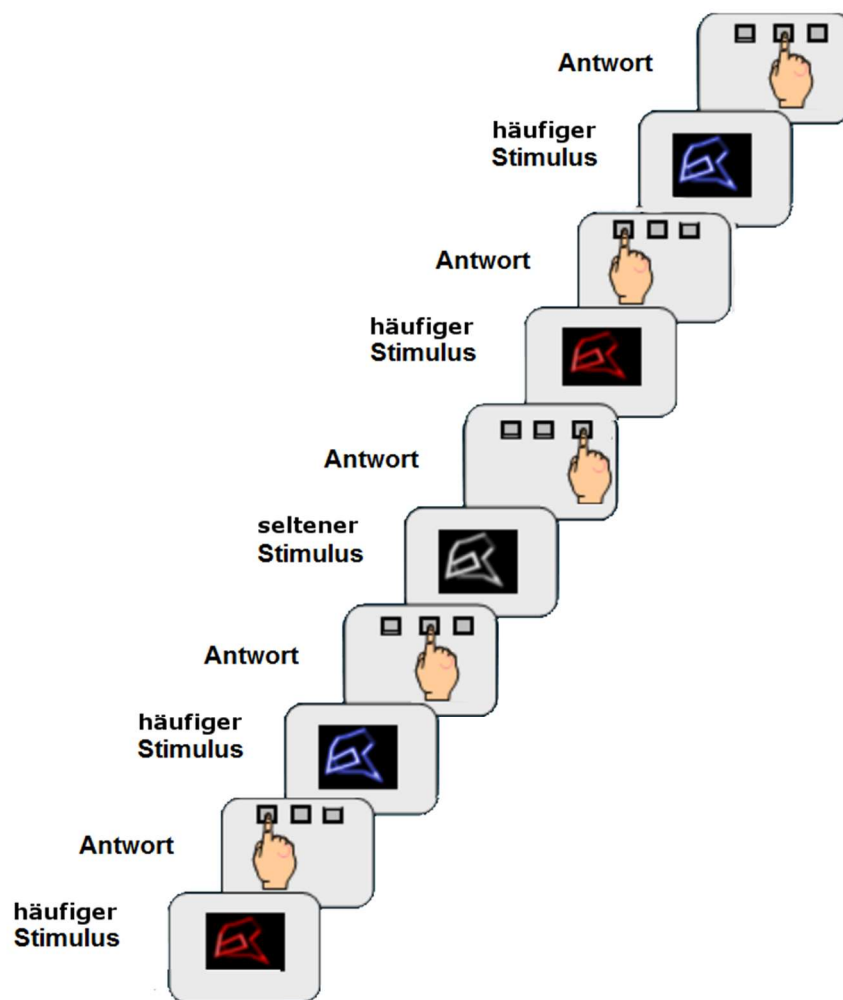


Abbildung 6: Oddball-Paradigma

Oddball-Paradigmen werden in der Regel zwei oder mehrere Stimuli präsentiert, wobei ein Teil der Stimuli häufig erscheint (Standard) und ein anderer mit einer geringeren

Wahrscheinlichkeit zufällig eingestreut wird (Oddball). Dabei kann die Modalität des seltenen Reizes jegliche sensorische Eigenschaft sein, in den meisten Studien werden jedoch auditorische oder visuelle Stimuli verwendet.

Es gibt eine Vielzahl von Varianten des Paradigmas, den meisten ist jedoch gemeinsam, dass nur der Oddball verhaltensrelevant ist, also eine willentliche Antwort (z.B. Tastendruck, Zählen der Anzahl) erfordert – die Standardstimuli sind zu ignorieren. McCarthy (McCarthy et al, 1997) führte beispielsweise ein Paradigma durch, bei dem neben den seltenen verhaltensrelevanten Reizen seltene verhaltensirrelevante Störreize vorkamen, die vom Probanden ignoriert werden sollten. Downar et al (2001) benutzten gleichzeitig zwei Stimulusmodalitäten, während nur jeweils eine verhaltensrelevant war.

Ebenso können Oddball-Paradigmen wie im Fall der vorgestellten Studie eine kognitive Orientierungsreaktion verlangen, indem zwischen verhaltensrelevanten häufigen Stimuli seltene saliente Oddballs eine von der Standardreaktion (Tastendruck 1 und 2) abweichendes Verhalten (Tastendruck 3) verlangen (Gruber et al, 2009).

Für die Bearbeitung von Oddball-Aufgaben sind trotz des relativ simplen Designs eine Reihe von kognitiven Leistungen notwendig. Neben der hohen Aufmerksamkeitsleistung sind Eigenschaften wie die Wiedererkennung von Stimuli, die Vorbereitung und Anpassung der Reaktion sowie die Unterdrückung von „gebahnten“ Antworten gefordert (Clark et al, 2000).

2.1.2. Methoden zur Erfassung der Hirnaktivität

Es gibt heutzutage eine große Reihe von Methoden zur Erfassung und Darstellung von Hirnaktivität. Zunächst unterscheiden sich diese durch ihre Invasivität. Moderne invasive Methoden sind zum Beispiel Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT). Hier werden radioaktive Tracer injiziert und die Darstellung der Radioaktivitätsverteilung erfolgt tomographisch. Durch diese Methoden können metabolische Vorgänge im Gehirn lokalisiert werden. Außerdem können nicht nur kortikale Vorgänge, sondern auch subkortikale Areale dargestellt werden. Neben der Verwendung radioaktiver Substanzen stellt die zeitliche Auflösung dieser Methoden eine Grenze dar; sie sind zur Untersuchung zeitlicher Zusammenhänge wenig geeignet.

Nicht-invasive Methoden ohne Strahlenbelastung zur Erfassung der Hirnaktivität sind Magnetenzephalographie (MEG), Elektroenzephalographie (EEG) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI).

MEG und EEG besitzen eine sehr hohe zeitliche Auflösung, sie können Signale im Millisekundenbereich messen. Die gemessenen Signale haben ihren Ursprung in Veränderungen des Ruhemembranpotentials kortikaler Neuronen, die durch exzitatorische postsynaptische Potentiale beziehungsweise inhibitorische postsynaptische Potentiale ausgelöst werden.

Eine ebenfalls nicht-invasive Methode und zugleich die derzeit wichtigste, ist die funktionelle Kernspintomographie („Functional Magnetic Resonance Imaging“, fMRI), eine Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie. Hier wird es möglich, nicht invasiv und ohne Strahlenbelastung Aktivierungen des Gehirns zu erfassen, die mit einer zu untersuchenden kognitiven Aufgabe direkt korrelieren (sog. „event related brain potentials“, ERPs). Da es das fMRI ist, was im hier wiedergegebenen Experiment zur Erfassung der Hirnaktivitäten genutzt wurde, wird es im folgenden Abschnitt genauer erläutert.

2.1.2.1. **MRT**

Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern ähnlich der Computertomographie. Die Bildgebung der MRT beruht nicht auf Röntgenstrahlen sondern auf den magnetischen Eigenschaften der Atome (hervorgerufen durch den sog. „Kernspin“; der Eigendrehimpuls von Protonen und Neutronen, die dem Atomkern ein magnetisches Moment geben). Unter der Wirkung eines äußeren Magnetfeldes werden die Atome in Richtung des Magnetfeldes ausgerichtet und mittels hochfrequenter Radiowellen in Resonanz gebracht. Werden die Radiowellen abgeschaltet, kehren die Atome wieder in die stabile Ausgangslage zurück. Dabei geben sie einen Teil der elektromagnetischen Energie ab, die sie vorher aufgenommen haben. Diese Energie wird mit einer Empfangsspule gemessen und durch hocho sensible Technik auf ihren Ursprungsort zurückgeführt.

Die physikalischen Prinzipien der MRT wurden unabhängig voneinander von Felix Bloch und Edward Purcell 1946 entdeckt. Mit der Verwendung von Magnetfeldgradientenspulen, welche definierte ortsabhängige Magnetfeldinhomogenitäten erzeugen, gelang es Paul Lauterbur 1973 die ersten Bildgebungen zu schaffen, die denen des CT ähnlich waren.

Seit Beginn der 80er Jahre des 20. Jahrhundert haben MRT-Geräte Einzug in den klinischen Alltag genommen und sind heutzutage kaum noch aus der radiologischen Routinediagnostik wegzudenken. Die Vorteile im Vergleich zur herkömmlichen Bildgebung mit Röntgenstrahlen oder Ultraschallwellen liegen in der großen Detailgenauigkeit, mit welcher die verschiedenen Weichteilstrukturen und Organe des menschlichen Körpers dargestellt

werden können. Außerdem wird keine ionisierende Strahlung eingesetzt, was nach heutigem Wissensstand im Sinne des Strahlenschutzes ist.

2.1.2.2. **Funktionelle Kernspintomographie**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie als Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie bietet nun die Möglichkeit, funktionelle Zusammenhänge biologischer Strukturen darzustellen, indem Stoffwechselvorgänge, die in Verbindung mit Hirnaktivierungen entstehen, sichtbar gemacht werden. Mit Hilfe von statistischen Berechnungen können diese Aktivierungen dann in einer sehr hohen räumlichen Auflösung bestimmten anatomischen Strukturen zugeordnet werden.



Abbildung 7: Sagittale MRT-Aufnahme des menschlichen Kopfes

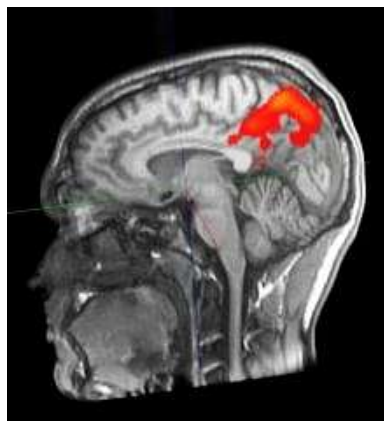


Abbildung 8: fMRI-Aufnahme mit rot markierter neuronaler Aktivierung

Im Jahre 1990 wurde die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) erstmalig durch Ogawa beschrieben und stellt die physiologische Grundlage für die funktionelle Kernspintomographie dar: Steigt die elektrochemische Aktivität der Gehirnzellen eines Hirnareals, erhöht sich mit ihr der Bedarf an Sauerstoff und Energie, der durch die Steigerung der Blutversorgung ausgeglichen wird. Die Änderungen des Blutflusses sowie der

Sauerstoffsättigung des Bluts ziehen Veränderungen des lokalen Magnetfelds mit sich, die sich im sogenannten BOLD-Signal widerspiegeln und durch fMRI dargestellt werden können.

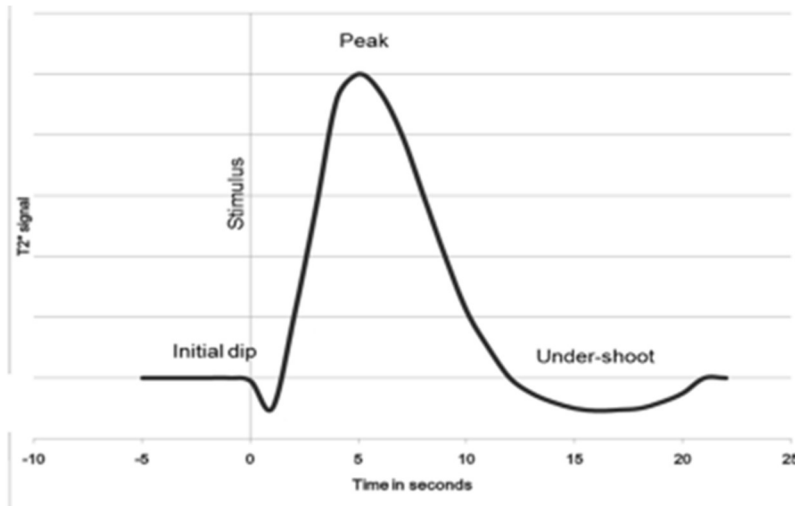


Abbildung 9: Bold-Signal

Die Tatsache, dass Blut magnetische Eigenschaften besitzt, war bereits Faraday im Jahre 1845 bekannt. Pauling beschrieb im Jahre 1936 erstmals die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem (diamagnetisch) und desoxygeniertem (paramagnetisch) Hämoglobin (Pauling und Coryell 1936) und bot so die physikalische Erklärung der später beobachteten von der Konzentration des Sauerstoffs im Blut abhängigen Intensitätsschwankungen, die letztlich am Ende des 20. Jahrhunderts zur Entwicklung der funktionellen Kernspintomographie führten.

1990 stellte Ogawa fest, dass eine Abnahme der Sauerstoffsättigung und die daraus resultierende Zunahme an desoxygeniertem Hämoglobin zu einer signifikanten Kontrastabnahme der Blutgefäße und Zunahme der Polarisierung des umliegenden Gewebes führt (Ogawa, Lee et al 1990). Kwong konnte schließlich 1992 nachweisen, dass dieser Effekt ausreicht, um durch neuronale Aktivität bedingte Veränderungen im zerebralen Blutfluss zu erfassen.

Die BOLD-Antwort auf einen Stimulus weist einen charakteristischen zeitlichen Verlauf auf. Grund dafür ist der sofort einsetzende Stoffwechselvorgang zur Erhaltung der Depolarisierung des Membranpotentials, während die Versorgung mit Sauerstoff eine Latenzzeit von 1-2 Sekunden benötigt. Daraus entsteht als Teil der BOLD-Antwort der sogenannte „initial dip“. Die eigentliche BOLD-Antwort erreicht ihren Maximalwert erst mit

einer Verzögerung von 4-6 Sekunden und wird danach von einem bis zu 30 Sekunden dauernden „Undershoot“ gefolgt. Bei der Aufzeichnung der fMRI-Daten muss man auf diesen zeitlichen Verlauf achten, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern.

In einer großen Zahl von Studien hat sich eine hohe Korrelation zwischen dem BOLD-Effekt und neuronaler Aktivität bestätigt.

2.1.3. Neuronale Korrelate exekutiver Funktionen

Sinnleich mit dem Begriff der exekutiven Funktionen wird der Begriff Frontalhirnfunktion gebraucht, was zeigt welche essentielle Rolle die frontalen Hirnstrukturen bei der Steuerung des menschlichen Verhaltens zukommt. Die intensive bidirektionale Verschaltung mit anderen Hirnregionen zeigt an, dass das frontale Hirn eine Art Schaltzentrum eines großen neuronalen Netzwerks darstellt, ein Integrationsort allgemein sensorischen Inputs und jeglicher Reaktion darauf.

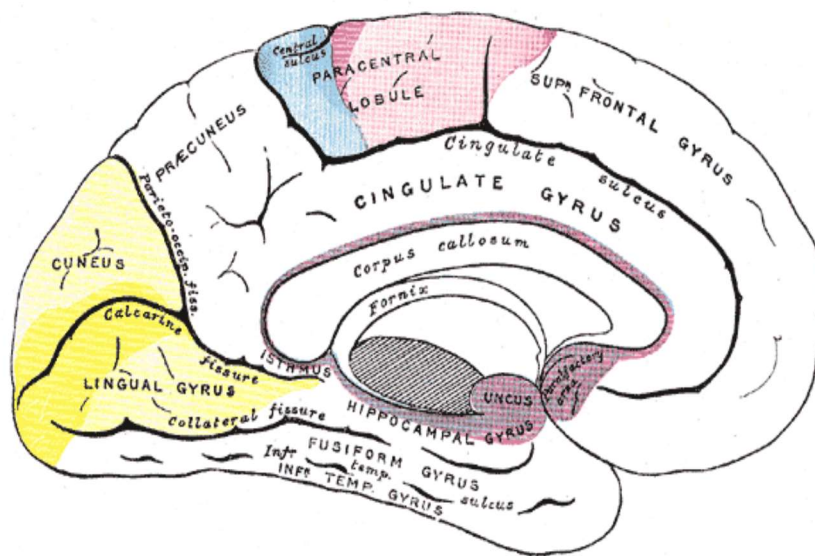


Abbildung 10: Sagittaler Schnitt durch das Großhirn

Nachfolgend sollen den für diese Arbeit wichtigsten Exekutivfunktionen zugehörige Hirnstrukturen beschrieben werden, wobei erneut zu betonen ist, dass eine Zuordnung von einer Funktion zu einer solitären Struktur nicht korrekt wäre; aufgrund der Verschaltung und Überlappung von Netzwerken, auch innerhalb der frontalen Hirnstrukturen, kann lediglich eine funktionelle Gewichtung beschrieben werden. Auf die neuronalen Korrelate der Verarbeitung seltener Reize im Speziellen wird im Zusammenhang mit den Ergebnissen der durchgeführten Studie eingegangen werden.

Einen großen Anteil an der Verwirklichung der exekutiven Funktionen hat der präfrontale

Kortex, der Teil des Frontallappens, der den motorischen, den prämotorischen und den supplementärmotorischen Kortex ausschließt. Es sind vor allem das Arbeitsgedächtnis zu nennen (s. Goldman-Rakic, Petrides 1996) mit seinen Funktionen wie das Speichern und Manipulieren von Informationen oder das Abschirmen ablenkender Informationen. Vor allem dorsolaterale Anteile des präfrontalen Kortex scheinen hier die wesentliche Rolle zu spielen. Erhöhte Aktivität in anterioren Anteilen des präfrontalen Kortex wurden während der Durchführung komplexer Aufgaben beschrieben, bei denen zum Erreichen eines Ziels mehrere kognitive Leistungen kombiniert werden mussten (Ramnani u. Owen 2004). Weiterhin scheint das inferiore frontale Kreuzungsareal für die Interferenzabwehr sowie für fortwährende Aktualisierung von Aufgabenrepräsentationen, das Gebiet des Gyrus frontalis superior für Orientierungsprozesse mitverantwortlich zu sein. An der Handlungskontrolle wie am Erkennen einer notwendigen Verhaltensänderung zur optimalen Zielverfolgung scheinen des weiteren Teile des frontomedianen Kortex beteiligt zu sein. Der prämotorischen Kortex scheint der Abstimmung der möglichen motorischen Reaktion mit den als verhaltensrelevant erkannten Reizen zu dienen, um eine adäquate Anpassung des Verhaltens zu erlauben.

Diese Befunde sind sicherlich nicht als abgeschlossen anzusehen; durch anhaltende Forschung können weiterhin neue und weiterführende Erkenntnisse über die neuronalen Korrelate der Exekutivfunktionen gewonnen werden.

2.2. Ziel der Arbeit und Arbeitshypothese

Handlungsüberwachung und Handlungsregulation sind notwendige Fähigkeiten eines Individuums, um sich in einer komplexen Umwelt zurechtzufinden. Änderungen von Umweltbedingungen erfordern eine rasche Anpassung des Verhaltens und ein Wechseln zwischen verschiedenen Strategien zur Lösung von Problemen und zum Erreichen von Zielen.

Ständig stehen wir Situationen gegenüber, die einer Handlungssteuerung bedürfen. Beispielsweise der Weg zur Arbeit: unser Ziel ist es, die Strecke schnellstmöglich zurückzulegen. Springt die Ampel auf Rot oder sehen wir im Augenwinkel ein Motorrad auf uns zu kommen, wird eine Anpassung unseres Verhaltens zwangsweise erforderlich. Zunächst bleiben wir stehen, sind jedoch jederzeit in der Lage, unser Ausgangsziel, den Weg zur Arbeit, wieder weiterzuverfolgen, sobald die Umweltbedingungen (d.h. in diesem Fall

Ampel oder Verkehr) dies zulassen.

Ein solches Wechseln zwischen Handlungen oder Strategien ist ohne ein System, das eine flexible Anpassung an neue Situationen, eine Fokussierung neuer Ziele oder die Planung von Handlungen gewährleisten kann, kaum vorstellbar. Dieses System wird als die exekutive Kontrolle bezeichnet, was nicht als ein einheitliches Konstrukt anzusehen ist, sondern eher als eine dynamische Interaktion einer Vielzahl komplementärer neuronaler Strukturen mit verschiedenen, sich ergänzenden und interagierender Aufgaben, wie Wahrnehmung, Verarbeitung und Reaktion.

Eben diese dynamische Interaktion der die kognitive Kontrolle betreffenden Hirnregionen wird dank zahlreicher wissenschaftlicher Studien immer besser verstanden. Seit einigen Jahrzehnten, auch dank immer besserer technischer Untersuchungsmöglichkeiten, werden die unterschiedlichen Teilaspekte dieser exekutiven Kontrollprozesse systematisch untersucht.

Eine wichtiger Teilaspekt dieser neurokognitiven Forschung betrifft die Frage wie es gelingt, ein Gleichgewicht zwischen zwei konträren Aufgaben herzustellen: zum einen dem Verfolgen des primären Verhaltensziels, auch wenn ablenkende oder konkurrierende Stimuli die Aufmerksamkeit auf sich ziehen, zum anderen dem möglichst flexiblen Wechseln zwischen verschiedenen Aufgaben, ein Unterdrücken von aktuell nicht adäquaten Reaktionen, sowie eine Verhaltensanpassung, wenn neue, relevante Stimuli eine Umstellung des Verhaltens notwendig machen.

Wie wirkt sich das Prinzip der Verhaltensrelevanz auf das Zusammenspiel der verschiedenen neuronalen Netzwerke aus? Ist die Seltenheit das entscheidende Merkmal oder ist die gleichzeitige Verhaltensrelevanz eines Stimulus notwendig, um die neuronalen Abläufe in Gang zu setzen?

In einer kürzlich durchgeführten Neuroimaging-Studie (Gruber et al. 2009) konnte ein neuronales Netzwerk bestehend aus frontoparietalen Hirnregionen dargestellt werden, das für die Hintergrundüberwachung auf potentiell verhaltensrelevante Ereignisse verantwortlich zu sein scheint.

Konkretes Ziel der vorliegenden Studie ist es nun, diejenigen neuronalen Netzwerke zu benennen, die diese Überwachung auf saliente, potentiell verhaltensrelevanten Reize ergänzen, indem sie über Verhaltensrelevanz/-irrelevanz entscheiden und, wenn nötig, eine Verhaltensanpassung einleiten.

Um diese Netzwerke darstellen zu können, wurde ein kombiniertes „Oddball-Task-Switching“ - Paradigma durchgeführt, bei dem Versuchspersonen auf unterschiedliche Stimulusdimensionen, d.h. Farbe oder Form, eines visuellen Zielreizes, reagieren mussten. Selten auftretende unerwartete Stimuli, führten zu einem Verhaltenskonflikt und erforderten je nach Aufgabenstellung eine Reaktion in Form von Anpassung des Verhaltens oder in Form von Ignorieren des seltenen Stimulus.

Mit Hilfe der funktionellen Kernspinresonanztomographie wurden die Veränderungen in der Gehirnaktivität, die durch seltene saliente und verhaltensrelevante Ereignisse in der aktuell unerwarteten Stimulusdimension des Task-Switching-Paradigmas hervorgerufen wurden mit denen direkt verglichen, die durch seltene verhaltensirrelevante Ereignissen hervorgerufen wurden (irrelevante Devianten).

Indem Verhaltensrelevanz und Verhaltensirrelevanz systematisch variiert wurden, sollten die neuronalen Aktivierungen differenziert werden, die für die Wahrnehmung der seltenen salienten Ereignisse, für die aktive Bewertung und zuletzt für die notwendige Verhaltensanpassung verantwortlich zu sein scheinen.

3. Material und Methoden

3.1. *Versuchspersonen*

An der Studie nahmen 14 gesunde, rechtshändige Personen teil, davon waren sieben männlich und sieben weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 25.27 ± 4.67 Jahre (21 bis 36 Jahre). Die Daten von elf Probanden wurden bearbeitet, die Daten von drei Versuchspersonen wurden aus datentechnischen Gründen (zu große Bewegungsartefakte, Kopfbewegung von mehr als 3mm / fehlerhafte Interpretation der Aufgabenstellung / Fehlerrate über 15 %) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Auf die Daten dieser Probanden wird im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über die Versuchspersonendatenbank des Max-Planck-Institutes für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig. Die Probanden wurden gemäß der üblichen klinischen Richtlinien über Risiken und Gefahren des fMRI aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu dieser Untersuchung. Im Vorfeld mussten die Probanden ein Vorexperiment als Übung absolvieren. Dieses erfolgte am Computer ohne magnetresonanztomographische Aufzeichnung.

3.2. *Material*

Das Experiment wurde in einem 3-Tesla-Scanner (Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften) durchgeführt. Über eine Spiegelbrille wurden die Probanden visuell stimuliert. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde der Kopf der Probanden leicht von beiden Seiten fixiert, außerdem wurde ein schalldämmender Kopfhörer verwendet, über den zudem die Kommunikation und Instruktion mit dem Probanden möglich war.

Die Aufzeichnung der Reaktionen erfolgte über eine Antwortbox und drei verschiedenen Antworttasten.

Als Sequenz wurde eine „Single Shot“-EPI-Sequenz verwendet (21 Schichten aufsteigend, parallel zur „Anteriore Kommissur – Posteriore Kommissur – Linie“, Interscan Repetition Time: TR=1.75 sec, Flipangle 90°, Schichtdicke 4mm, 64x64 Matrix). Insgesamt wurde eine Gesamtzahl von 1280 Volumes aufgezeichnet (497+497+257). Zu Anfang jedes Scans wurde für die Dauer von sieben TRs ein leerer Bildschirm gezeigt, was der Zeit entsprach, die das Gerät bis zum Erreichen des stabilen Ausgangszustandes benötigte. Danach wurde für die Dauer von zwei TRs ein Hinweisreiz (Cue) präsentiert. Diese neun TRs (15,75sec) wurden später von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Triggerung der Stimulusdarbietung wurde mittels ERTS-Software erreicht (Experimental Run Time System, Version 3.11, BeriSoft Cooperation).

3.3. *Paradigma*

Die Probanden führten ein sogenanntes „Cued-Task-Switching-Paradigma“ durch. Wie oben beschrieben zählt das Aufgabenwechselparadigma zu den häufig benutzten Testverfahren, um die Leistung exekutiver Funktionen zu messen. In diesem Experiment sollten die Versuchspersonen je nach präsentiertem Hinweisreiz auf die Form (Objekt A, Objekt B) oder die Farbe (Rot, Blau) eines geometrischen Objekts mittels Tastendruck antworten.

Die Belegung der Tasten erfolgte folgendermaßen:

ROT Zeigefinger der rechten Hand

BLAU Mittelfinger der rechten Hand

Objekt A Zeigefinger der rechten Hand

Objekt B Mittelfinger der rechten Hand

Um die Probanden über die jeweilige Aufgabenstellung zu instruieren, wurde ein Hinweisstimulus („Cue“) verwendet, der immer vor dem zu bearbeiteten Stimulus auf dem Bildschirm erschien. Sollte die Versuchsperson auf die Farbe antworten, erschien auf dem Bildschirm das Wort „FARBE“, sollte sie auf die Form antworten das Wort „FORM“. Ein relativ langes Cue-Stimulus Intervall (750 ms) wurde eingerichtet, um eine ausreichende Vorbereitung der Probanden auf die jeweilige Aufgabe zu ermöglichen.

Um die Auswirkungen von Seltenheit und Verhaltensrelevanz eines salienten Stimulus auf die Aktivität neuronaler Strukturen systematisch untersuchen zu können, kombinierten wir das Aufgabenwechselparadigma mit einer „Oddball“-Komponente. Zusätzlich zu den häufig präsentierten roten und blauen Objekten erschienen hin und wieder sogenannte „Oddballs“, d.h. seltene, unerwartete Ereignisse - in diesem Fall die gleichen geometrischen Objekte in einer von den Standardfarben rot und blau abweichenden Farbe (Weiß). Je nach Session wurden die Probanden über die Kopfhörer kurz vor Beginn der Session darüber instruiert, wie sie auf diese abweichenden Reize reagieren sollen (Session 1 ignorieren, Session 2 und Session 3 mit Tastendruck beantworten).

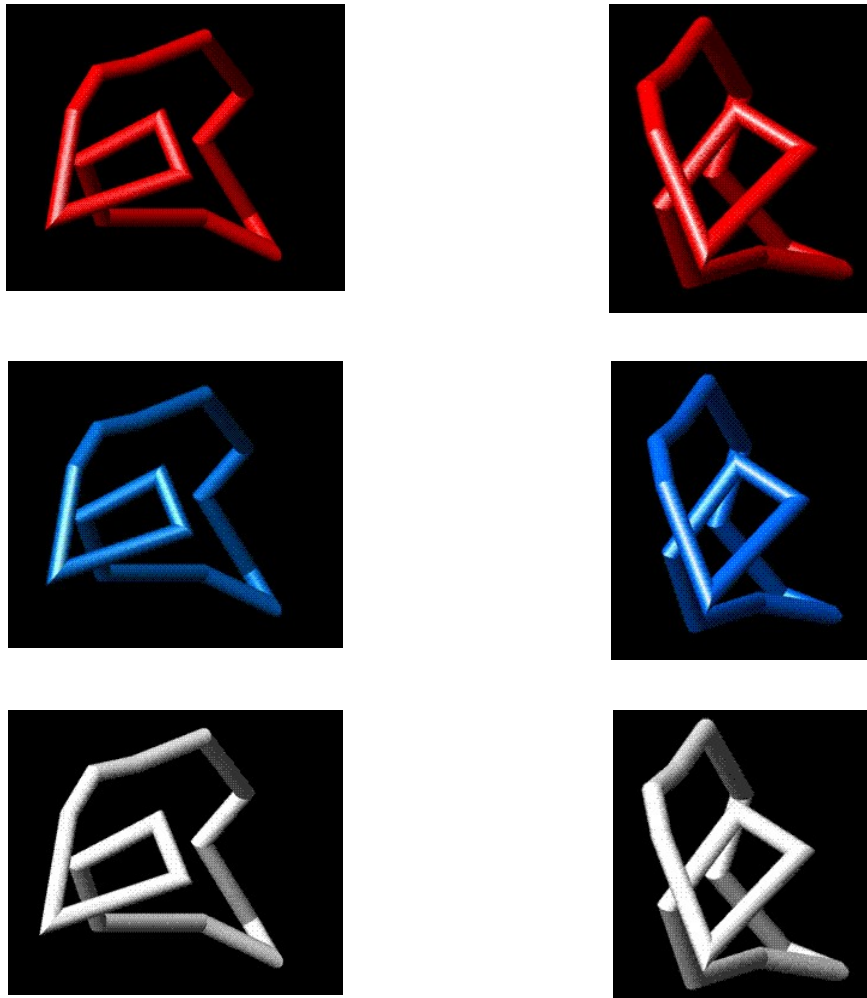


Abbildung 11: Objekt A und Objekt B in den möglichen Farbausprägungen rot, blau, weiß

Das Experiment war bezüglich Aufgabenstellung in drei zu unterscheidende Sessions unterteilt.

Session 1:

In Session 1 wurde das Grunddesign verwendet: 2x 240 Trials, zu gleichen Teilen Farb- und Formaufgabe. Die weiße Farbe, ausschließlich in der Formaufgabe präsentiert, stellte eine irrelevante, neutrale Stimulusdimension dar. Sie war im Vergleich zu den Standardstimuli ROT und BLAU absolut selten (im Durchschnitt jeder zwölfte Trial, 8.33%). Die Probanden wurden im Vorfeld ausdrücklich instruiert, die weiße Farbe zu ignorieren und in diesem Fall, wie der Hinweisreiz zuvor anwies, auf die Form zu antworten.

Session 2:

In Session 2 blieb das Versuchsdesign identisch, lediglich die Verhaltensrelevanz der präsentierten weißen Farbe wurde eine andere: Die Probanden wurden angewiesen, auf die weiße Farbe mit einem dritten Tastendruck zu antworten (Ringfinger). Damit musste der zuvor durch den Hinweisstimulus hervorgerufene Impuls, auf die Form zu reagieren, überwunden werden.

Session 3:

In dieser letzten Session (mit nur der Hälfte der Durchgänge) veränderten sich nun die Häufigkeiten, in denen die verschiedenen Antwortmodalitäten erschienen. Die weiße Farbe wurde nun genauso oft in der Formaufgabe präsentiert wie die vorherigen Standardfarben ROT und BLAU und stellte somit kein seltenes Ereignis mehr dar (jeder dritte Trial der Formaufgabe beziehungsweise absolut jeder sechste). Die Instruktion aus Session 2, auf diese Farbe mit einem eigenen Tastendruck zu antworten, wurde beibehalten.

Mit Hilfe dieser Session sollten sich in der Auswertung später durch den zusätzlichen Tastendruck hervorgerufene Aktivierungen motorischer Areale herausfiltern lassen. Zudem war es Ziel auf diese Weise die Aktivierungen darzustellen, die durch die Verhaltensrelevanz per se sowie durch die Erkennung seltener Zielreize hervorgerufen werden, und sie von denen zu unterscheiden, die durch die Kombination von Verhaltensrelevanz und Seltenheit hervorgerufen werden.

Session 1 und 2 beinhalteten jeweils zwei Scans à 240 Trials. Von diesen 480 Durchgängen pro Session erschien 40 Mal die weiße Farbe. Dieser ablenkende Stimulus war somit in diesen beiden Sessions im Vergleich zu den Standardstimuli rot und blau absolut selten: im Durchschnitt war jeder zwölfte Trial, 8.33% weiß. Session 3 war insgesamt kürzer; nur einmal 240 Trials, davon erschien die weiße Farbe ebenso 40 Mal. Dies entspricht der gleichen Häufigkeit wie den Standardfarben rot und blau, 33,33% (Es werden hier jeweils nur die Formaufgaben verglichen, da der weiße Stimulus automatisch eine Formaufgabe anzeigt).

Außer bei dem Störfaktor der abweichenden Farbe, kam es regelmäßig zu einem Antwortkonflikt, wenn ein sogenannter „Inkongruenzfall“ eintrat, d.h. das Objekt A wurde in blauer Farbe präsentiert oder das Objekt B in roter Farbe. Je nach Aufgabenstellung waren dann verschiedene Antworten gefordert.

Grundsätzlich lässt sich hinzufügen, dass das Experiment sowohl hinsichtlich Häufigkeiten von Form- und Farbaufgabe, als auch Kongruenz/Inkongruenz und Switch/Repeat (d.h.

Wechsel oder Wiederholung der Antworttaste) ausgeglichen war.

3.4. Versuchsaufbau

Einen Tag vor dem eigentlichen Versuch im MRT wurde mit den Versuchspersonen ein im Ablauf analoges Übungsexperiment am Computer (3x 160 Trials) durchgeführt. So bekamen die Versuchspersonen die Möglichkeit, sich mit der Aufgabe vertraut zu machen, gleichzeitig konnten die ersten Verhaltensdaten betrachtet werden und eine Tendenz der Reaktionszeiten erkannt werden.

Das eigentliche Experiment im Kernspintomographen bestand aus fünf Sessions à 240 Trials (Session 1+2: jeweils 2x 240 Trials, Session 3: 1x 240 Trials), von kurzen Pausen zur Regeneration der Probanden unterbrochen. Ein Trial entsprach einem TR von 1,75sec. Somit dauerte das Experiment insgesamt etwas mehr als 35 Minuten.

Der zeitliche Ablauf des Experiments sollte möglichst optimale Bedingungen liefern, um einerseits fehlerfreie Ergebnisse und auswertbare Trials zu erhalten und andererseits, um den Versuchspersonen ein hohes Maß exekutiver Kontrollfunktionen abzuverlangen, so dass die damit zusammenhängenden Hirnaktivitäten signifikant zur Geltung kommen konnten.

Den Probanden wurde nach einer kurzen Vorbereitungszeit vor jeder Session der Cue präsentiert (500ms). Zwischen Hinweisreiz und Zielreiz befand sich das sogenannte Cue-Target-Intervall von 250 ms. Der Zielstimulus wurde dann jeweils 750ms lang präsentiert.

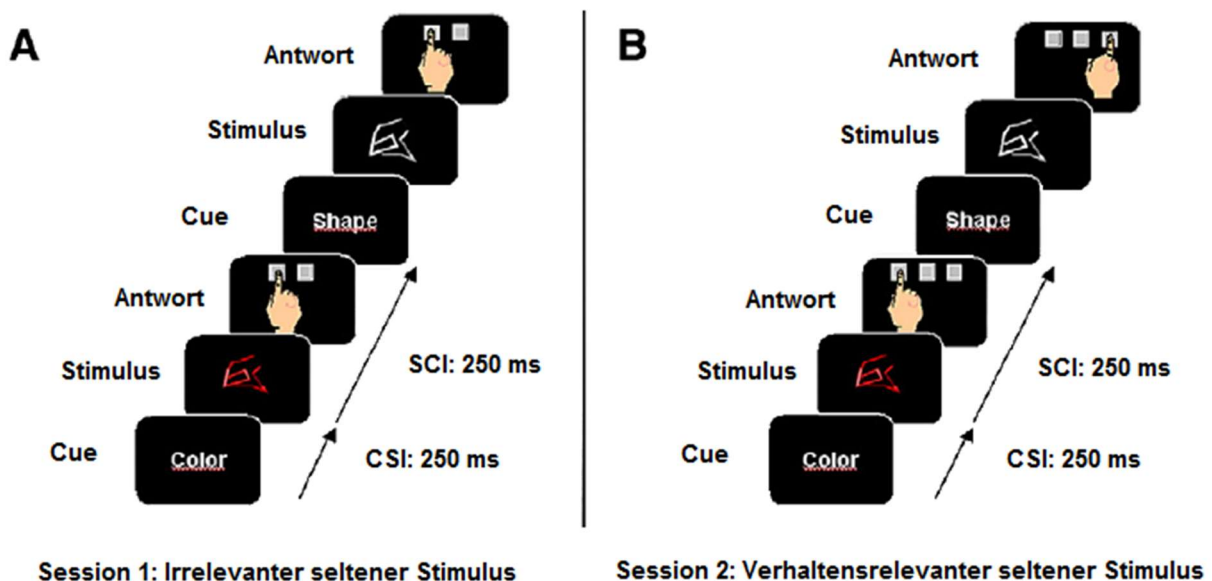


Abbildung 12: Experimentelles Design

Nach jedem Target war dann wiederum ein kurzes Intervall (250ms) bis zur Präsentation des

nächsten Cues. Nur während dieser Zeit war es den Versuchspersonen erlaubt, mit einem Tastendruck zu antworten. Alle Antworten, die danach abgegeben worden sind, wurden als nicht richtig gewertet.

3.5. Auswertung der Daten

Es wurden zum einen Verhaltensdaten, d.h. Reaktionszeiten und Fehlerhäufigkeiten in Abhängigkeit von der Aufgabenstellung untersucht, zum anderen die Bilddaten der Aufzeichnung der funktionellen Kernspintomographie, d.h. neuronale Aktivierungen im Zusammenhang mit den verschiedenen kognitiven Anforderungen.

3.5.1. Auswertung der Verhaltensdaten

Zunächst wurden die Ergebnisse der Verhaltensdaten mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$) untersucht. Da sich keine statistische Signifikanz ergab, wurden parametrische Tests in Form von gepaarten T-Tests angewandt.

Die Haupteffekte der Bedingungen „Kongruent“, „Inkongruent“ und „Oddball“ der Sessions (Session 1-3) auf die Leistung der Probanden wurden mit Hilfe der ANOVA-Analyse berechnet (Faktoren Stimulusqualität, Session).

Die einzelnen Effekte der Leistungsdifferenzen (Unterschiede in Reaktionszeit und Fehlerhäufigkeit) wurden mit „Post-Hoc“-Tests berechnet, die mit dem Bonferroni-Test korrigiert wurden. Die p-Werte wurden für einen zweiseitigen T-Test mit dem Signifikanzkriterium $p < 0,05$ angegeben. Die fehlerhaften Trials wurden von den statistischen Berechnungen die Reaktionszeiten betreffend ausgeschlossen.

3.5.2. Auswertung der fMRI-Daten

Die Aufarbeitung und statistische Auswertung der fMRI-Daten wurden mittels SPM2 („Statistical Parametric Mapping“, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, Friston et al, 1995, 2000) durchgeführt.

Nach der Datenerhebung lagen zunächst drei Datensätze vor: ein anatomisches Bild des Gehirns (T1-gewichtet), eine Zeitreihe von nacheinander aufgenommenen funktionellen Bildern mit geringer Auflösung (EPI T2-Bilder) und die Designparameter. Ziel der Weiterverarbeitung der Daten war es, über alle Probanden vergleichbare Aktivierungsbilder zu erhalten, die statistisch ausgewertet werden konnten.

Die Datenaufbereitung umfasste mehrere Schritte, bei denen es darum ging, Bewegungsartefakte zu korrigieren („Realignement“), zeitliche Latenzen in der Bilderaufzeichnung auszugleichen („Slice-Time-Korrektur“), eine interindividuelle Vergleichbarkeit der Bilder herzustellen (Normalisierung) und die Bilder in Bezug auf Fehler zu glätten („Smoothing“).

Bei der auf die Aufbereitung folgenden Datenauswertung wurde aus den Designparametern ein mathematisches Modell der zu erwarteten hämodynamischen Reaktion erstellt, Karten statistischer Kennwerte errechnet und Hypothesen getestet.

SPM ist eine auf Voxel basierende Herangehensweise, die klassische Inferenzstatistik einsetzt, um regionalspezifische hämodynamische Reaktionen – als Korrelat von Hirnaktivierungen – in Beziehung zu experimentellen Faktoren zu setzen. „Statistical Parametric Mapping“ bezieht sich auf die Konstruktion und Schätzung räumlich ausgedehnter statistischer Prozesse anhand parametrischer Karten des Gehirns. Die Werte der einzelnen Voxel dieser Karten sind statistische Werte. Auf der Grundlage des „allgemeinen linearen Modells“ lassen sich mit diesen statistischen parametrischen Karten („Statistical Parametric Maps“) Hypothesen über regionalspezifische Effekte testen.

Die Berechnung von Kontrasten zwischen einzelnen Experimentalbedingungen ermöglicht dann die Identifikation von Voxeln beziehungsweise Hirnarealen, deren neuronale Aktivität systematisch mit den Experimentalbedingungen variiert. Um die identifizierten Voxel jedoch wirklich einer bestimmten Hirnstruktur zuweisen zu können, müssen die Daten zunächst an einen bekannten anatomischen Raum angepasst werden (Friston, 2003). Dies geschieht in der im Folgenden beschriebenen Datenaufbereitung.

3.5.2.1. **Vorverarbeitung der fMRI-Daten**

- *Konvertierung* der MRT-Daten in ein SPM-kompatibles Format
- *Realignement* (Bewegungskorrektur): Aufgrund von Bewegungen der Probanden kann es besonders an Gewebegrenzen zu signifikanten Signaländerungen kommen, die die Größe der Signaländerung, die aufgrund von tatsächlichen Hirnaktivierungen entsteht, um ein vielfaches übersteigt. Um diese Artefakte auszuschließen greift die Bewegungskorrektur von SPM2 ein. Alle Bilder einer Versuchsperson wurden so ausgerichtet, wie sie in einem Referenzbild (das erste Bild einer Sequenz) im Koordinatensystem liegen.

- *Slice-Timing*: Hier wird geschätzt, wie die Schichten eines Volumens ausgesehen hätten, wenn sie alle zum selben Zeitpunkt der Referenzschicht (Schicht 11) gemessen worden wären. Dies wird notwendig, da die verschiedenen Schichten nacheinander, innerhalb der Repetitionszeit $TR = 1,75$ sec, aufgezeichnet wurden.
- *Stereotaktische Normalisierung / Ausrichtung der Bilder im Talairach-Raum*: Für anatomische und funktionelle Bilder wurde mit SPM99 der Ursprung des Koordinatensystems (*Origin*) manuell auf die Commissura anterior gesetzt und auf alle anderen Bilder der Versuchsperson angewendet. Zudem wurden die Bilder mit der Funktion *reorient* neu ausgerichtet, so dass sie der neurologischen Orientierung des MNI-Templates (Referenz-Gehirn aus 305 gemittelten Gehirnen des Montreal Neurological Institute) entsprachen. Die normalisierte Voxelgröße betrug $4 \times 4 \times 4$ mm.

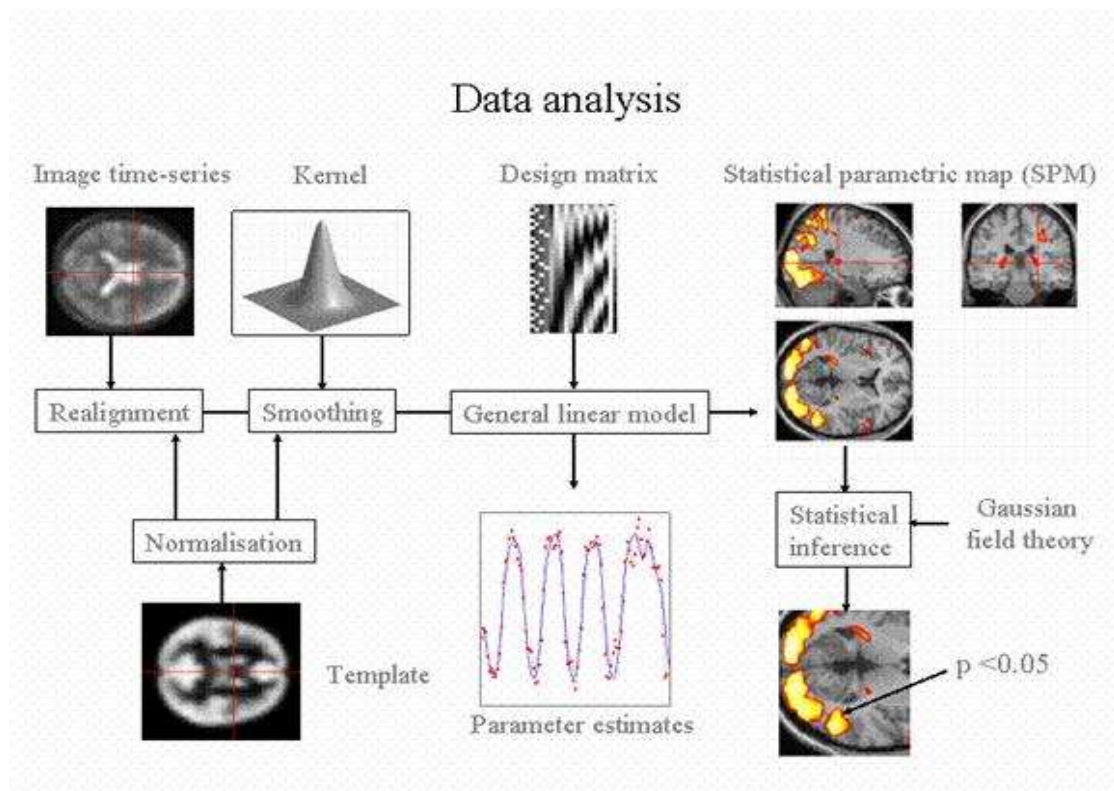


Abbildung 13: Datenanalyse mit SPM2

- *Smoothing*: Mit einem Gauß'schen Filter (12mm) wurden die Daten geglättet, d.h. indem der Bildgrauwert jedes Voxel mit denen der benachbarten Voxel interpoliert wurde, gelang es Störeffekte zu beseitigen. Damit wurde zwar zunächst die räumliche Auflösung vermindert, die Validität der folgenden statistischen Tests, vor allem der Gruppenanalyse, stieg jedoch.

3.5.2.2. *Statistische Auswertung der fMRI-Daten*

Der statistischen Analyse lag das allgemeine lineare Modell zugrunde, welches erlaubt, verschiedene Tests zur Überprüfung der verschiedenen Hypothesen zu verwenden. D.h. es war möglich zu verschiedenen Zeitpunkten des Versuchs auf Änderungen der neuronalen Aktivität abhängig von den unterschiedlichen Versuchsbedingungen zu testen. Unsere Analyse betrachtete insbesondere die sogenannten „kritischen Trials“, die während der Formaufgaben präsentiert wurden, d.h. diejenigen Trials, die laut Hinweisstimulus (Cue) mit einem bestimmten Tastendruck zu beantworten waren und einer festgelegten, systematischen Varianz bezüglich mindestens zwei vorhergehenden und zwei nachfolgenden Trialtypen unterlagen.

Die fMRI-Daten wurden im Sinne einer Random-Effects-Analyse ausgewertet. Zunächst wurden auf Ebene der Versuchsperson („First-Level“) die Parameter geschätzt und Kontraste der einzelnen Versuchsbedingungen gegen die Baseline gerechnet. Hier wurde als erster Schritt das Design jeder Session spezifiziert. Dabei wurden die „Events“ nach relevanten kongruenten, inkongruenten und neutralen Trials unterschieden und so verschiedene Ereignisklassen erstellt (insgesamt 12 experimentelle Bedingungen). Diesem Design wurden anschließend mittels SPM separat für jede Versuchsperson die entsprechenden vorverarbeiteten Daten funktionellen Bilder zugewiesen (Erstellung von „SPM.mat“-Dateien). Im nächsten Schritt wurde für jeden Probanden eine sogenannte Maske („mask.img“) erstellt, die alle Voxel beinhaltet, die ausreichend Aktivierung zeigten, um in die weitere Auswertung mit einbezogen zu werden.

Anschließend wurden lineare t-Kontraste der einzelnen Konditionen über alle Scans hinweg gerechnet und als Ergebnis die entsprechenden Kontrastbilder („con-*.img“) erstellt.

Für die Gruppenanalyse wurden die Kontrastbilder der Einzelprobandenanalyse als Basis verwendet („Random-Effects“-Analyse). So wurde nicht die Varianz einer einzelnen Versuchsperson oder die zwischen den einzelnen Scans als Referenz verwendet, sondern die zwischen den verschiedenen Versuchspersonen. Dadurch war es möglich, die Schlussfolgerungen über neuronalen Aktivierungen zu verallgemeinern, wenn diese konsistent bei einer ausreichend großen Anzahl von Probanden zu finden waren. Als unkorrigiertes Alpha-Niveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Zunächst wurden die Effekte der seltenen, abweichenden Stimuli getrennt für jede Session bestimmt. Grundsätzlich verglich man die abweichenden Reize mit vor dem Experiment

bestimmten, bezüglich Platzierung innerhalb der Session und Switch-/Repeat-Trial vergleichbaren kongruenten Stimuli. Diese Stimuli unterschieden sich für die Versuchspersonen nicht von den anderen kongruenten Reizen.

Für Session 1 wurden die Aktivierungen, die durch die „kritischen“ kongruenten Zielreize in der Formaufgabe ausgelöst wurden, mit den seltenen, abweichenden Stimuli verglichen. So gelang es den Effekt der Seltenheit darzustellen. Analog dazu wurden in Session 2 die Effekte der Seltenheit mit notwendiger Verhaltensanpassung bestimmt. In Session 3 wurden die nun gleich häufig präsentierten „Farbabweicher“ mit den kongruenten Stimuli verglichen, um einerseits, wie oben schon erwähnt, die rein motorische Antwort auszuschließen sowie die Aktivierungen in Verbindung von Seltenheit und Verhaltensrelevanz von denen der Verhaltensrelevanz per se unterscheiden zu können.

Des Weiteren wurden sogenannte Subtraktionskontraste berechnet, d.h. bestimmte Bedingungen wurden miteinander verglichen, um die gemeinsamen Aktivierungen bei bestimmten Konditionen, nämlich Seltenheit und Verhaltensrelevanz, aufzudecken.

Abschließend wurden mittels „inclusive mask“ die Subtraktionskontraste „verhaltensrelevante seltene Ereignisse“ (Session 2) vs. „verhaltensirrelevante seltene Ereignisse“ (Session 1) und „verhaltensrelevante seltene Ereignisse“ (Session 2) vs. „verhaltensrelevante häufige Ereignisse“ (Session 3) statistisch miteinander kombiniert. Das Signifikanzkriterium des maskierten Kontrasts wurde bei $p < 0,05$ festgelegt, es wurde eine Korrektur bezüglich der individuellen Irrtumswahrscheinlichkeit durchgeführt, die minimale Clustergröße betrug 10 Voxel. Auf diese Weise gelang es, die Schnittmenge der Aktivierungen, die durch Seltenheit und Verhaltensrelevanz (und nicht durch nur einen der beiden Faktoren) hervorgerufen werden, darzustellen.

4. Ergebnisse

4.1. Analyse der Verhaltensdaten

Die Auswertung der Verhaltensdaten schloss zum einen die Auswertung der Fehlerrate und zum andern die Auswertung der Reaktionszeiten ein.

4.1.1. Fehlerrate

Zunächst konnte gezeigt werden, dass die Bedingungen (Cond.) der Trials (kongruent oder inkongruent / Standardfarbe oder Oddball) eine direkte Auswirkung auf die Richtigkeit der gegebenen Antworten hat ($F(2, 9)=10.91$; $P=0.004$). Der Interaktionseffekt Condition/Session erreichte ebenfalls statistische Signifikanz ($F(4, 7)=3.37$; $P=0.077$), während der Effekt der verschiedenen Sessions allein keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Fehlerhäufigkeit ergab ($F(2, 9)=2.14$; $P=0.17$).

Post-hoc Tests ergaben, dass die Oddballs eine höhere mittlere Fehlerhäufigkeit hervorriefen, dies war allerdings nur in Session 2 statistisch signifikant (richtige Antworten: Kongruenter Trial: $97.9\%\pm0.7\%$; Inkongruenter Trial: $88.1\%\pm3.2\%$; Oddball: $87.0\%\pm1.6\%$; $P=0.022$).

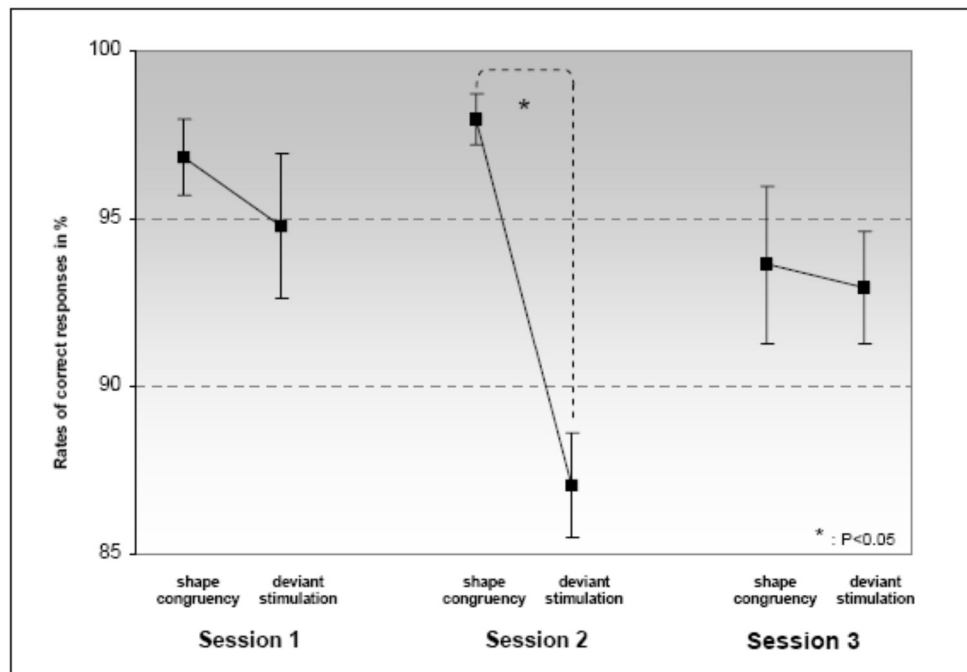


Abbildung 14: Vergleich kongruente Trials der Formaufgabe vs. Oddballs bezüglich der Fehlerrate.

Bezüglich der Reaktionszeiten zeigte sich, dass inkongruente Trials wie auch Oddballs im

Vergleich zu kongruenten Trials in derselben Session eine Verlängerung der Reaktionszeit hervorriefen (Session 1: Abweichend 527 ± 19 ms; Inkongruent 526 ± 16 ms; Kongruent 519 ± 15 ms; Session 2: Abweichend 566 ± 15 ms; Inkongruent 553 ± 12 ms; Kongruent 549 ± 10 ms; Session 3: Abweichend 574 ± 24 ms; Inkongruent 562 ± 15 ms; Kongruent 542 ± 10 ms). Es ließ sich jedoch nur in Bezug auf die Sessions, weder auf den Faktor der Kondition, noch auf die Interaktion von Kondition und Session statistische Signifikanz erreichen (Session 2 ($P=0.042$) und Session 3 ($P=0.018$) im Vergleich zu Session 1).

Reaktionszeiten abhängig von der Aufgabenstellung

	Kongruent	Inkongruent	Abweichend
Session 1	519 ± 15 ms 96.8 ± 1.1 %	526 ± 16 ms 89.3 ± 2.0 %	527 ± 19 ms 94.7 ± 2.1 %
Session 2	549 ± 10 ms 97.9 ± 0.7 %	553 ± 12 ms 88.0 ± 3.2 %	566 ± 15 ms 87.0 ± 1.6 %
Session 3	542 ± 10 ms 93.6 ± 2.3 %	562 ± 15 ms 88.2 ± 3.3 %	574 ± 24 ms 93.0 ± 1.7 %

Tabelle 1: Verhaltensdaten. Mittlere Reaktionszeiten der richtigen Antworten

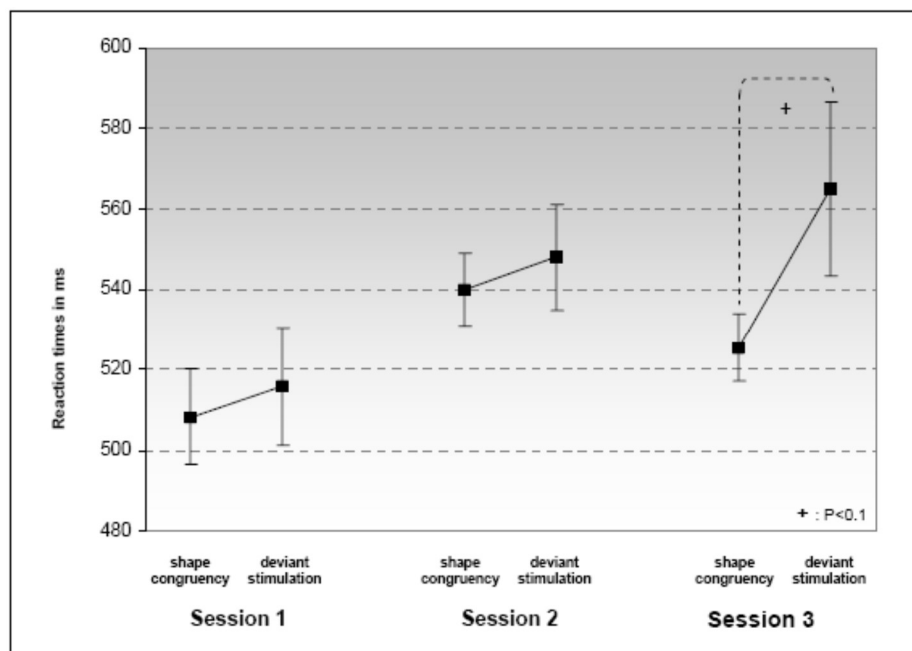


Abbildung 15: Vergleich kongruente Trials der Formaufgabe vs. Oddballs bezüglich der Reaktionszeit

4.2. Analyse der funktionellen Bilddaten

Bei der Analyse der funktionellen Bilddaten galt das Hauptinteresse den neuronalen Aktivierungen, die im Speziellen von seltenen und verhaltensrelevanten Stimuli hervorgerufen wurden. D.h. es sollten diejenigen Gehirnregionen detektiert werden, die an der Beurteilung der tatsächlichen Verhaltensrelevanz der Oddballs, die allein aufgrund ihrer Seltenheit die Aufmerksamkeit auf sich ziehen, beteiligt sind.

Um diese hervorzuheben, galt es diese Aktivierungen von denjenigen zu trennen, die entweder allgemein nur durch die Seltenheit (Session 1 und Session 2) oder allgemein durch die Verhaltensrelevanz (Session 2 und Session 3) eines Reizes alleine verursacht wurden.

Zunächst bestätigte die Auswertung der fMRI-Daten, was schon zahlreiche Studien zuvor gezeigt hatten (z.B. Kiehl et al 2005; Gruber et al 2006, 2009, Iara et al 2008): saliente Reize führen zu einem signifikanten Anstieg der Aktivierungen in Regionen des frontoparietalen Netzwerkes, hier im Speziellen in Arealen des inferioren präfrontalen Kortex, intraparietal, im posterioren medialen Kortex, posterioren cingulären und okkzipitalen Kortex. Diese Aktivierungen waren unabhängig davon, ob die Stimuli eine Verhaltensanpassung erforderten oder nicht, d.h. ob sie verhaltensrelevant (Session 2) oder irrelevant waren (Session 1).

Des Weiteren zeigte sich, dass sowohl selten (Session 2) als auch häufig (Session 3) erscheinende abweichende Reize eine zusätzliche Aktivierung im linken primären Motorkortex hervorriefen. Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass diese Reize einen weniger geübten Antwortastendruck (dritte Taste → Ringfinger) erforderten.

Im Gegensatz dazu ließ sich darstellen, dass ausschließlich die selten erscheinenden, verhaltensrelevanten Stimuli (Session 2) Aktivierungen in einem bilateralen Netzwerk herbeiführten, das sich aus Teilen des posterioren orbitofrontalen, frontoopercularen, anterioren cingulären und temporoparietalen Kortex sowie der Substantia nigra und des Colliculus superior zusammensetzt.

Neuronale Antworten auf Seltenheit und /oder Verhaltensrelevanz			
Region	Seltenheit MNI Koordinaten (t-Wert)	Seltenheit plus Verhaltensrelevanz MNI Koordinaten (t-Wert)	Verhaltensrelevanz MNI Koordinaten (t-Wert)
A) Neuronale Aktivierungen durch verhaltensrelevante seltene Stimuli (Session2)			
L post. orbitaler Gyrus/Frontoopercularer Cortex/anteriorer insulärer Cortex	n.s.	-28 16 -16 (9,81) -36 12 0 (9,34)	n.s.
R post. orbitaler Gyrus/Frontoopercularer Cortex/anteriorer insulärer Cortex	n.s.	36 28 -20 (9,25) 40 20 -4 (7,16) ^a	n.s.
Dorsaler anteriorer cingulärer Cortex	n.s.	0 28 28 (9,65)	n.s.
L posteriorer superiorer temporaler Sulcus	n.s.	-56 -52 12 (9,14) -64 -48 16 (8,24) ^a	n.s.
L anteriorer superiorer frontaler Sulcus/ mittlerer frontaler Gyrus	n.s.	-24 44 28 (9,28)	n.s.
Substantia nigra	n.s.	8 -12 -12 (8,98)	n.s.
Colliculus superior	n.s.	8 -28 -16 (10,30)	n.s.
B) Neuronale Aktivierungen durch Seltenheit per se (Session 1 und Session 2)			
L Inferiores frontales Kreuzungsareal/ präcentraler Cortex	-40 12 28 (4,88) ^b	-48 12 20 (5,95) ^b	n.s.
R posteriorer dorsomedialer frontaler Cortex	12 12 52 (4,48) ^b	8 16 48 (4,17) ^b	n.s.
R posteriorer cingulärer Cortex	8 -52 20 (5,53) ^a	8 -44 24 (4,16) ^a	n.s.
R intraparietaler Cortex	36 -80 32 (4,30) ^a	40 -68 40 (4,15) ^b 44 -72 40 (4,85) ^a	n.s.
R posteriorer superiorer temporaler Sulcus	44 -60 16 (5,51) ^a	48 -56 16 (4,73) ^a	n.s.
L superiorer occipitaler Gyrus (Cuneus)	-4 -76 28 (6,08) ^a	n.s.	n.s.
L intraoccipitaler Sulcus	-32 -76 32 (5,12) ^a	-32 -76 32 (4,34) ^a	n.s.
C) Aktivierungen durch Verhaltensrelevanz per se (Session 2 und Session 3)			
L primärer Motorcortex	n.s.	-40 -20 60 (7,57) ^a	-32 -28 60 (9,91)
P< 0,001, korrigiert bzgl. der versuchsbezogenen Irrtumswahrscheinlichkeit			
^a P<0,001, unkorrigiert, minimale Clustergröße von 10 Voxel			
^b P<0,05, SVC-korrigiert			

Tabelle 2: Neuronale Antworten auf Seltenheit und /oder Verhaltensrelevanz

Der direkte statistische Vergleich zwischen den Aktivierungsmustern die, durch entweder verhaltensirrelevante (Session 1) oder relevante (Session 2) saliente Reize bedingt wurden, zeigte ebenfalls ein bilaterales Netzwerk, bestehend aus Arealen des posterioren orbitofrontalen Kortex, frontalen operkularen Kortex und der anterioren Inselregion sowie Teilen des dorsalen anterioren cingulären Kortex und temporoparietalen Hirnregionen.

Der entsprechende Interaktionskontrast [verhaltensrelevante Oddballs vs. Kongruente Trials aus Session 2] vs. [verhaltensirrelevante Oddballs vs. Kongruente Trials aus Session 1] bestätigte diese Ergebnisse (L/R posteriorer OFC: $-36\ 20\ -12/36\ 28\ -20$, $t=5.12/6.16$; L/R frontaler operkularer Kortex: $-32\ 8\ -12/52\ 16\ -8$, $t=7.43/4.45$; dorsaler anteriorer cingulärer Kortex: $4\ 28\ 36$, $t=8.09$; L/R temporoparietaler Kortex: $-64\ -52\ 24/60\ -40\ 24$, $t=8.21/7.25$; R Substantia nigra: $8\ -12\ -12$, $t=6.79$; R Colliculus superior: $12\ -24\ -16$, $t=8.14$).

Wurden nun die Aktivierungen, die durch seltene verhaltensrelevante (Session2) gegen diejenigen gerechnet, die durch häufige verhaltensrelevante Reize (Session3) hervorgerufen wurden, ergab sich ein Aktivierungsmuster in den gleichen Hirnarealen wie in den oben beschriebenen (Tab.3) (Interaktionskontrast [verhaltensrelevante Oddballs vs. Kongruente Trials aus Session 2] vs. [häufige verhaltensrelevante Oddballs vs. Kongruente Trials aus Session 3]: ($p>0,05$, unkorrigiert) L/R posteriorer OFC: $-36\ 20\ -12/32\ 28\ -12$, $t=1.87/2.45$; L/R frontaler operkularer Kortex: $-36\ 28\ 4/48\ 20\ -4$, $t=6.37/2.21$; dorsaler anteriorer cingulärer Kortex: $-4\ 28\ 32/4\ 44\ 32$, $t=1.82/3.26$; L/R temporoparietaler Kortex: $-64\ -44\ 32/64\ -32\ 32$, $t=2.48/2.18$)

Hirnregionen mit selektiven neuronalen Antworten auf seltene verhaltensrelevante Reize außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus

Region	Seltenheit und Verhaltensrelevanz (Session2) vs. Seltenheit (Session1)	Seltenheit und Verhaltensrelevanz (Session2) vs. Verhaltensrelevanz (Session3)
	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)
L posteriorer orbitaler Gyrus	-36 20 -12 (9,40)	-
R posteriorer orbitaler Gyrus	32 28 -12 (14,21)	32 24 -16 (5,07) ^a
L frontooperкулярer Cortex/anteriorer insulärer Cortex	-40 12 -12 (15,62)	-32 24 -4 (3,82) ^b
R frontooperкулярer Cortex/anteriorer insulärer Cortex	52 16 -16 (15,38)	-
Dorsaler anteriorer cingulärer Cortex	4 28 40 (11,48)	-4 24 56 (3,78) ^b
L supramarginaler Gyrus/ posteriorer superiorer temporaler Gyrus	-60 -56 36 (11,59)	-60 -44 28 (5,69) ^a
R supramarginaler Gyrus/ posteriorer superiorer temporaler Gyrus	64 -48 28 (17,89)	60 -48 40 (5,69) ^a
L anteriorer superiorer Sulcus/mittlerer frontaler Gyrus	-28 40 32 (4,92) ^a	-
Substantia nigra	8 -12 -12 (6,44) ^a	-
Colliculus superior	8 -28 -16 (5,57) ^a	-

P<0,05, korrigiert bzgl. der versuchsbezogenen Irrtumswahrscheinlichkeit, minimale Clustergröße 10 Voxel.

^a P<0,001, unkorrigiert, minimale Clustergröße 10 Voxel.

^b P<0,005, unkorrigiert, minimale Clustergröße 10 Voxel.

Tabelle 3: Hirnregionen mit selektiven neuronalen Antworten auf seltene verhaltensrelevante Reize außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus

Um den Effekt des Schwierigkeitsgrades der Aufgabe zu kontrollieren, wurde weiterführend der Kontrast "Verhaltensrelevante seltene Ereignisse" vs. "Inkongruente Trials" aus Session 2 gerechnet, da entsprechend der Fehlerraten ein inkongruenter Trial ebenfalls einen erhöhten Schwierigkeitsgrad darstellt. Es ließen sich dementsprechend erhöhte Aktivierungen im posterioren orbitofrontalen Kortex (-28 24 -12, t=7.75; 36 28 -12, t=8.42), im frontalen operkulären Kortex (-36 16 -4, t=7.04; 56 12 4, t=5.36), im anterioren cingulären Kortex (4 28 36, t=7.78), im temporoparietalen Kortex (-64 -52 28, t=7.57; 56 -48 32, t=7.45), der Substantia nigra (12 -12 -12, t=6.32) und im Colliculus superior (0 -24 -8, t=6.61) darstellen.

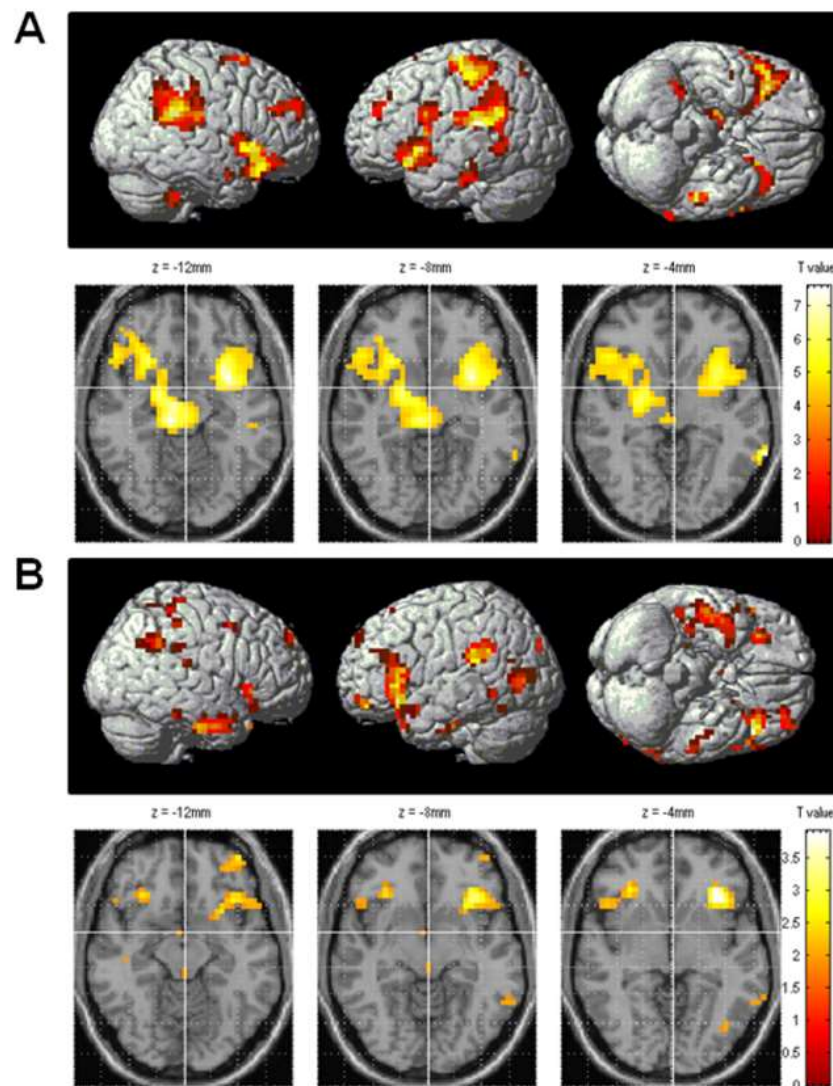


Abbildung 16: Neuronale Antworten auf Seltenheit und Verhaltensrelevanz

- A) Effekt der Seltenheit plus Verhaltensrelevanz versus Effekt der Seltenheit per se (Interaktionskontrast „[verhaltensrelevante seltene Stimuli und kongruente Formtrials in Session 2] vs. [verhaltensrelevante seltene Stimuli und kongruente Formtrials in Session 1]“, $P < 0,001$, unkorrigiert, minimale Clustergröße 10 Voxel, abgebildet auf der Standard-MNI-Vorlage)
- B) Effekt der Seltenheit plus Verhaltensrelevanz versus Verhaltensrelevanz per se (Interaktionskontrast „[verhaltensrelevante seltene Stimuli und kongruente Formtrials in Session 2] vs. [verhaltensrelevante seltene Stimuli und kongruente Formtrials in Session 3]“, $P < 0,05$, unkorrigiert, minimale Clustergröße 10 Voxel, abgebildet auf der Standard-MNI-Vorlage)

In zusätzlichen Korrelationsanalysen ließ sich demonstrieren, dass in allen drei Sessions die Ausprägung der Aktivierung innerhalb des anterioren cingulären Kortex während Trials mit einem abweichenden Stimulus reziprok mit den inter-individuellen Reaktionszeiten korrelierte, d.h. dass Probanden mit einer stärkeren Aktivierung im anterioren cingulären Kortex schneller auf abweichende Ereignisse reagierten.

Bezüglich der Inkongruenz ließen sich in Session 1 ähnliche negative Korrelationen nachweisen ($r = -0.77$, $p = 0.005$).

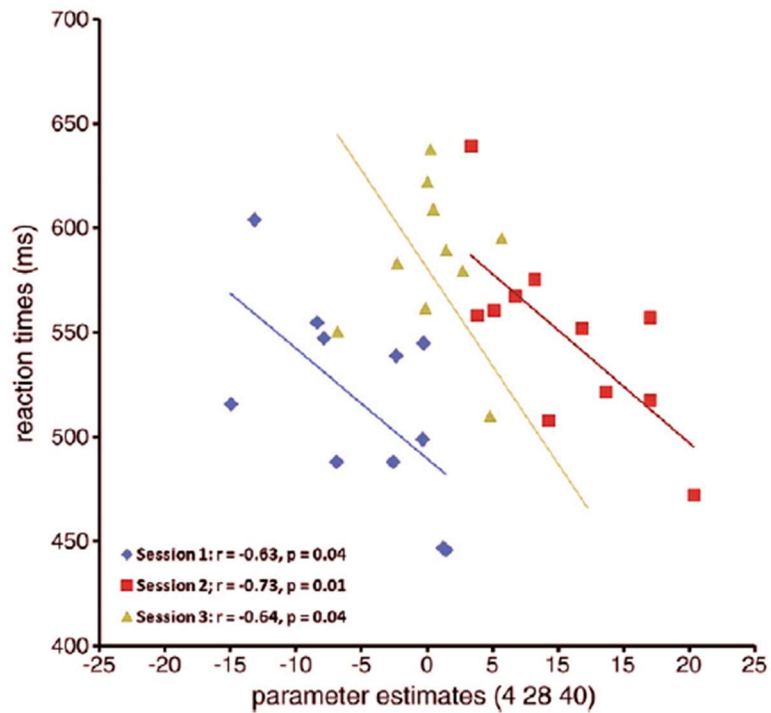


Abbildung 17: Korrelation der Ausprägung der Aktivierung im Bereich des anterioren cingulären Kortex und der Geschwindigkeit der Antwort auf die bezüglich der Farbe abweichenden salienten Stimuli.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die neuronalen Aktivierungen zu erfassen, die durch die Verarbeitungen seltener, vom Standard abweichender Ereignisse hervorgerufen werden. Im Speziellen sollten die Hirnregionen identifiziert werden, die an der Evaluation der Verhaltensrelevanz solcher seltener und daher salienter Ereignisse und gegebenenfalls an der Einleitung einer Verhaltensanpassung auf diese Stimuli beteiligt sind.

Mittels eines Task-switching-Paradigmas gelang es in dieser fMRI-Studie, ein frontoparietales Netzwerk zu isolieren, das im Zusammenhang mit seltenen verhaltensrelevanten Stimuli signifikante Aktivitätssteigerung zeigte. Zu diesem Netzwerk gehören Teile des anterioren cingulären Kortex, des orbitofrontalen Kortex sowie temporoparietale Hirnareale.

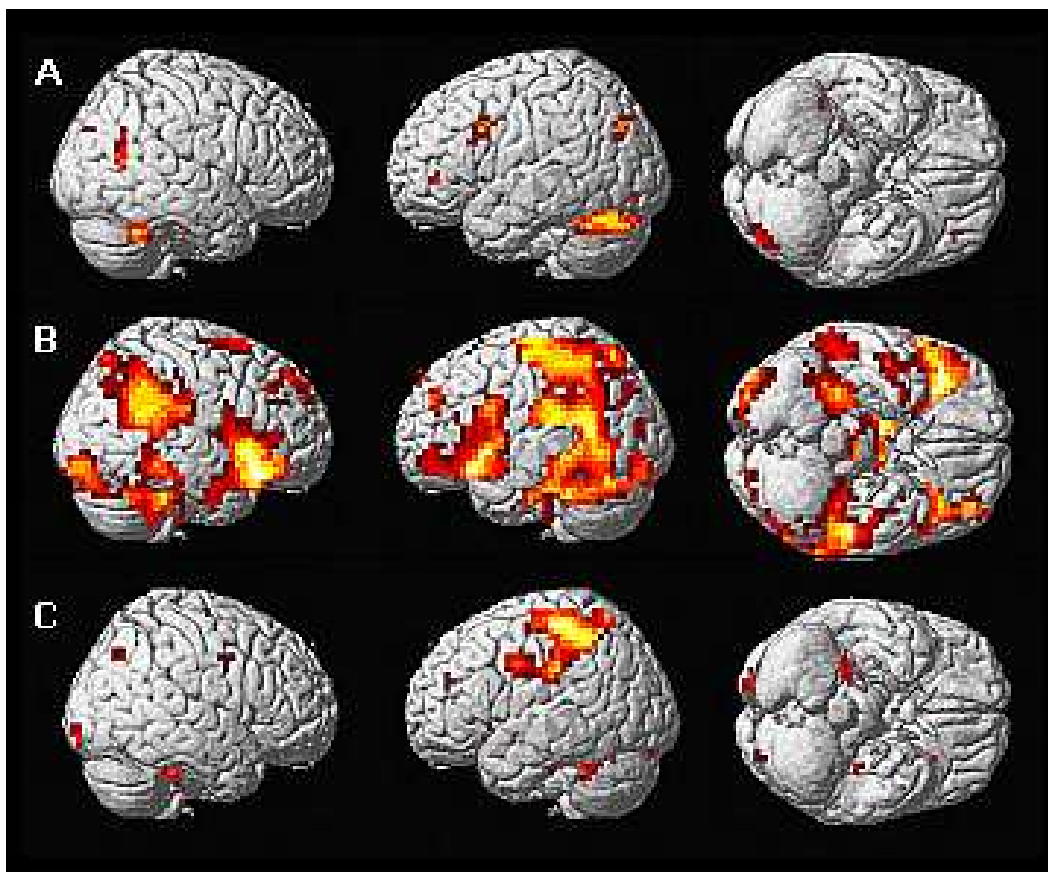


Abbildung 18: Aktivitäten abhängig von Seltenheit und Verhaltensrelevanz ($P < 0,001$, MNI-Template)

- A) Effekt der Seltenheit. Session 1 – "seltene irrelevante Stimuli vs. kongruente Trials in der Formaufgabe"
- B) Effekt verhaltensrelevanter seltenen Ereignisse. Session 2 – "seltene relevante Stimuli vs. kongruente Trials in der Formaufgabe"
- C) Effekt der Verhaltensrelevanz. Session 3 – "häufige verhaltensrelevante Stimuli vs. kongruenten Trials in der Formaufgabe"

In zahlreichen, verschiedenartigen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte wurden die Auswirkungen seltener Ereignisse auf neuronale Aktivierungen untersucht, um eine Zuordnung dieser kognitiven Prozesse zu bestimmten Regionen des Gehirns möglich zu machen. In vielen dieser Untersuchungen wie auch in der vorliegenden spielte die Tatsache, ob ein Ereignis eine Verhaltensanpassung erfordert oder nicht, eine wichtige Rolle (Salientes Target vs. Distractor/Novelty).

Vor Einführung der funktionellen Kernspintomographie diente vor allem die Aufzeichnung „Ereignis-Korrelierter Potentiale“ mittels EEG der Darstellung der ablaufenden Aktivitäten im Gehirn. Smith et al, 1975, gelang es, in EEG-Studien die sogenannten P300 Potentiale (P3b) aufzuzeichnen, Aktivierungen vornehmlich parietaler Hirnregionen, die nach verhaltensrelevanten seltenen Reizen auftreten. Diese Potentiale werden als Korrelat der „Ereigniskategorisierung“ – die Zuordnung eines Ereignisses zu einer internen Maske - (Kok, 2001) als Teil der Aufmerksamkeit beziehungsweise des Arbeitsgedächtnisses interpretiert. Ist das seltene Ereignis verhaltensirrelevant, lassen sich verstärkt posterior-parietal und frontal lokalisierte Potentiale ableiten, die an die P3b-Potentiale angelehnt als P3a bezeichnet werden (Corchesne et al, 1975, Friedman et al, 1998, Goldstein et al, 2002). und als Korrelat der Reorientierung beziehungsweise der Refokussierung von Aufmerksamkeit nach ablenkenden Distraktorreizen, wie auch als Korrelat der Antwort-inhibierung betrachtet werden. Die Tatsache, dass die Potentiale P3b und P3a in verschiedenen Hirnregionen abgeleitet werden, wie auch die Ergebnisse verschiedener Läsionsstudien deuten darauf hin, dass sie nicht nur in unterschiedlichen Hirnarealen generiert werden, sondern auch verschiedene Aspekte des kognitiven Prozesses darstellen.

Halgren (Halgren et al, 1995) führte Messungen mittels intrazerebraler Ableitungen durch, um Unterschiede in der Aktivierung von Hirnarealen abhängig von Seltenheit bzw. Häufigkeit und Verhaltensrelevanz bzw. Verhaltensirrelevanz darzustellen. Auch sie boten den Probanden neben Standardstimuli seltene, teils verhaltensrelevante, teils verhaltensirrelevante Reize dar (visuell und auditorisch). Es wurden drei verschiedene Gruppen von Potentialmustern beschrieben:

1. Potentiale, die sowohl bei Verhaltensrelevanz als auch -irrelevanz zu finden sind, entsprechend dem P3a den Prozess der Lenkung der Aufmerksamkeit auf einen seltenen Reiz ausdrückend: Teile des dorsolateralen präfrontalen Kortex, des supramarginalen Gyrus, des inferioren Parietallappens und ein großes Areal vom anterioren bis zum posterioren cingulären Kortex.

2. Aktivierungen entsprechend den P3b-Potentialen bei seltenen verhaltensirrelevanten Stimuli, die integrative kognitive Prozesse beschreiben und vor allem im posterior-superioren Parietallappen und ventrolateral präfrontal lokalisiert sind.

3. Aktivierungen im posterior temporalen Gyrus werden ausschließlich bei auditorischen Reizen nachgewiesen.

Als nicht-invasives Verfahren zur Messung von Hirnaktivitäten folgten zahlreiche Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (z.B. Opitz et al, 1999, Linden et al, 1999, Kiehl et al, 2001, 2003, Clark et al, 2000, McCarthy et al, 1997, Kirino et al, 2000), die sowohl auditive wie auch visuelle seltene Ereignisse als Stimuli benutzten. Da die Magnetresonanztomographie über einen wesentlich höheren Grad an räumlicher Auflösung verfügt, ist sie in der Lage, Ergebnisse aus EEG- und EKP-Studien weiterführend zu ergänzen.

McCarthy et al konnten bei der Bearbeitung von visuellen, verhaltensrelevanten Reizen frontale und parietale Aktivität darstellen (McCarthy et al, 1997). Linden (Linden et al, 1999) beschrieb erstmals das sogenannte „target detection network“, das frontales Operculum, Insula, lateralen und medialen frontalen Kortex, superior temporale und inferior parietale Regionen beinhaltend. In zahlreichen nachfolgenden Studien konnten diese Ergebnisse reproduziert und zum Teil weiter spezifiziert werden. Beispielsweise beschrieben Kiehl wie auch Clark (Kiehl et al 2001, Clark et al, 2000) eine Vielzahl durch „targets“, d.h. seltene, verhaltensrelevante Ereignisse, aktivierte Areale, die Gyri frontalis, den inferior parietalen Kortex, den superioren temporalen Gyrus und den linken medio-temporalen Gyrus sowie den cingulären Kortex, die Insula, Thalamus und Cerebellum umfassend.

Vor allem bei der Untersuchung seltener, nicht verhaltensrelevanter Reize („Novelty-Detection“) ergaben sich zunächst zum Teil nicht konsistente Aktivierungsmuster. Opitz et al (1999) beschrieben Aktivierungen vor allem im superioren frontalen Kortex, Clark et al (2000) Aktivierungen im rechten medialen und linken inferioren frontalen Gyrus, im Gyrus fusiformis und im parietalen Lobus, Kiehl et al (2001) beschrieben ein Netzwerk dorsolateral-präfrontaler Aktivierungen. Kirino et al (2000) fanden diese Aktivierungen präfrontal ausschließlich bei verhaltensrelevanten Targets, nicht jedoch bei irrelevanten Störreizen. Dass die Verhaltensrelevanz eine Rolle in der Art und Lokalisation der Hirnaktivierung spielt, versuchten Bledowski et al, 2004, darzulegen. Zunächst ließ sich, übereinstimmend mit vorangegangenen Untersuchungen ein venterolateral frontoparietales Netzwerk darstellen, das auf die Seltenheit per se reagierte, einem Aufmerksamkeitssystem

zur Erkennung seltener Ereignisse entsprechend. Des Weiteren konnte die Aktivität in aufgabenspezifischen Subsystemen, abhängig von der Verhaltensrelevanz, aufgezeichnet werden: bilaterale perisylvische Aktivität (Linden et al 1999) zeigte sich bei der Verarbeitung verhaltensrelevanter seltener Ereignisse und die Aktivierung eines dorsolateralen, frontoparietales Netzwerks bei verhaltensirrelevanten seltenen Reizen. Sie schlussfolgerten, dass die Erkennung und Verarbeitung seltener Targets vornehmlich ein Abrufen von Informationen, die Verarbeitung seltener Störreize eher ein Anpassen des Arbeitsgedächtnisses erfordert.

Insgesamt zeigte sich in Übereinstimmung mit vorangegangenen ERP und fMRI-Studien (s. Goldstein 2002, Kirino et al, 2000, Courchesne 1975, Squires 1975) eine generell höhere neuronale Aktivierung bei der Verarbeitung von „targets“, was durch vermehrten Bedarf an Prozessierung sowie Verhaltensanpassung bedingt sein könnte.

In zahlreichen Neuroimagingstudien (z.B. Botvinick et al, 2001; Braver and Cohen, 2000; Miller and Cohen, 2001, Indovina et al, 2007, Corbetta et al, 2008, Gruber et al, 2009, Geng u. Mangun 2010) konnte dargestellt werden, dass es verschiedene, zum Teil interagierende neuronale Netzwerke sind, die der Erkennung und Verarbeitung von salienten Umweltreizen, wie auch der Evaluation von Verhaltensrelevanz sowie gegebenenfalls der Einleitung einer notwendigen Verhaltensanpassung dienen. Es ist vor allem ein frontoparietales Netzwerk, das in den Fokus der Forschung rückt; inzwischen wird es als frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk bezeichnet.

Corbetta (Corbetta et al, 2008) beispielsweise beschreibt einen ventralen und einen dorsalen Anteil dieses frontoparietalen Netzwerks, die dynamisch miteinander interagieren, um notwendige Verhaltensanpassung auf neue, unerwartete Umweltbedingungen durchführen zu können. Er postuliert, dass das ventrale frontoparietale Netzwerk neue, verhaltensrelevante Stimuli, v.a. wenn sie unerwartet sind, erkennt, das aktuelle Verhalten unterbricht und gegebenenfalls Abläufe angepasst fortsetzt (Reiz-gesteuerte Aufmerksamkeit). Das dorsale Netzwerk hingegen entscheide über die Verhaltensrelevanz des Reizes und setzt die passende Reaktion darauf in Gang oder die Handlung gemäß des ursprünglichen Verhaltensziels fort (Ziel-gerichtete Aufmerksamkeit). Des Weiteren wurde ein Netzwerk aus frontoparietalen Hirnregionen (den inferioren lateralen frontalen Kortex, den intraparietalen sowie den posterior medio-frontalen Kortex umfassend) beschrieben, das als eine Art Alarmsystem an kognitiven Kontrollprozessen der Hintergrundüberwachung nach potenziell verhaltensrelevanten Reizen beteiligt ist, unabhängig davon, ob die Stimuli tatsächlich eine

Verhaltensanpassung erfordern oder nicht (Gruber et al, 2009). In einer aktuellen Studie von Geng und Mangun (2010) zeigt sich das rechts temporoparietale Kreuzungsareal als relevant bei der Verarbeitung der Verhaltensrelevanz, um eine möglichst optimale Verhaltensanpassung zu ermöglichen.

Es wurden also bisher zahlreiche Hirnregionen im Zusammenhang mit der Verarbeitung von seltenen Ereignissen beschrieben, die die These unterstützen, dass das Gehirn bei der Verarbeitung seltener Ereignisse die Strategie verfolgt, eine Vielzahl verschiedener neuronaler Netzwerke gleichzeitig zu aktivieren, egal wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass sie alle zur Problemlösung benötigt werden. Kiehl nennt dies „adaptive reflexive processing“ (Kiehl et al 2005).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es vor allem Aktivierungen im Bereich des posterioren orbitofrontalen Kortex und dorsalen anterioren cingulären Kortex, sowie Aktivierungen in temporoparietalen Arealen sind, die mit der Evaluation der Verhaltensrelevanz unerwarteter, seltener Reize und der Verhaltensanpassung auf diese Stimuli korrelieren; d.h. wenn seltene von der Norm abweichende Stimuli außerhalb des aktuellen Aufmerksamkeitsfokus eine schnelle Anpassung des zielgerichteten Verhaltens erforderten, wurden diese Hirnregionen verstärkt aktiviert. Dies deutet darauf hin, dass diese neuronalen Areale wichtig für die Verarbeitung seltener verhaltensrelevanter Umweltreize und die entsprechende Einleitung einer Verhaltensanpassung auf diese sind.

Der anteriore cinguläre Kortex als ein wichtiger Teil eines neuronalen Systems, das die kognitive, motorische wie auch emotionale Kontrolle bedient (Bush et al 2000, 2001) ist schon lange Teil expliziter Untersuchungen. Im Speziellen werden dem anterioren cingulären Kortex die Konflikterkennung und das strategische Anpassen des Verhaltens zugesprochen (Botvinick, Cohen, Carter 2004). Kennerly (Kennerly et al, 2006) konnte im Weiteren zeigen, dass der ACC dafür verantwortlich sein könnte, aus bereits gemachten Erfahrungen Nutzen zu ziehen, d. h. aus mehreren Optionen diejenige auszuwählen, die uns erfahrungsgemäß den größten Benefit bringt.

Passend zu diesen Ergebnissen konnte in der durchgeführten Studie dann eine erhöhte neuronale Aktivität im Bereich des anterioren cingulären Kortex nachgewiesen werden, wenn die seltenen Stimuli als verhaltensrelevant erachtet wurden. So könnte man postulieren, dass wenn ein salienter, unerwarteter Reiz mit dem aktuellen Fokus der Aufmerksamkeit um die Verhaltenskontrolle konkurriert, die Aktivierung des anterioren cingulären Kortex die zielgerichtete Anpassung des Verhaltens möglich macht und einleitet. Unterstützt wird diese Vermutung durch eine in den Ergebnissen dieser Studie zu erkennende negative Korrelation zwischen Aktivierungsgrad des anterioren cingulären Kortex und der Geschwindigkeit der Reaktion auf das seltene Ereignis.

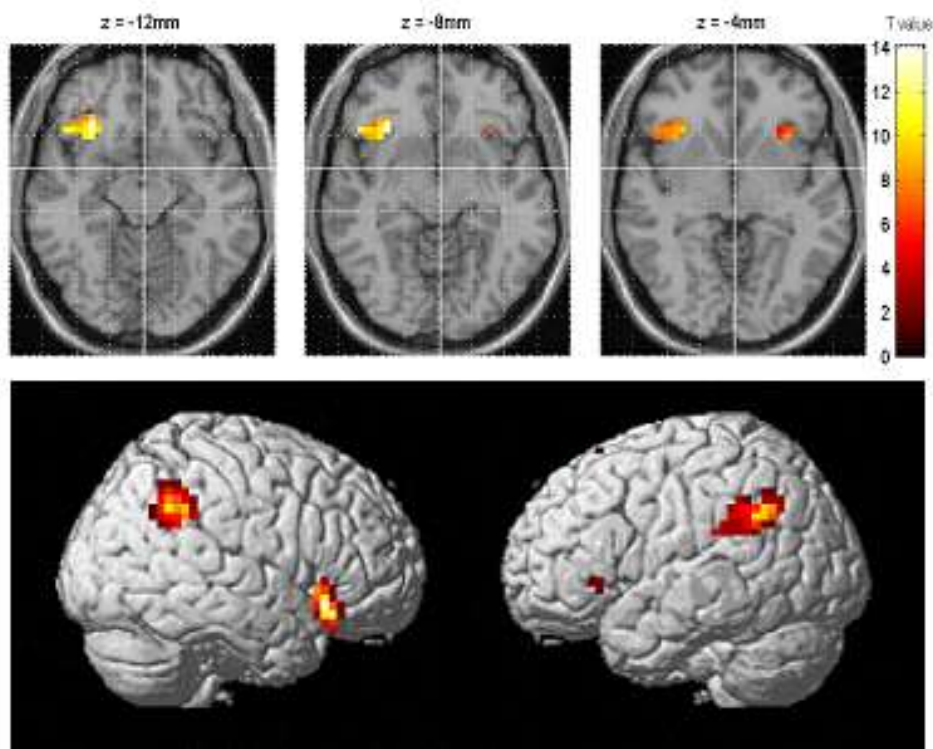


Abbildung 19: Aktivierungen durch Verhaltensrelevanz und Seltenheit von Stimuli außerhalb des derzeitigen Aufmerksamkeitsfokus: Areale, die an der raschen Beurteilung der Verhaltensrelevanz salienter Stimuli und der entsprechenden Verhaltensanpassung beteiligt sind

„verhaltensrelevante seltene Stimuli vs. verhaltensirrelevante seltene Stimuli“ maskiert mit „verhaltensrelevante seltene Stimuli vs. verhaltensrelevante häufige Stimuli“ ($P < 0,05$, Clustergröße > 10 Voxel, korrigiert bzgl. der versuchsbezogenen Irrtumswahrscheinlichkeit).

Ein posterior gelegenes Areal des dorsomedialen frontalen Kortex zeigte in der durchgeführten Studie verstärkte Aktivierungen unabhängig davon, ob der saliente Reiz tatsächlich verhaltensrelevant war oder nicht, d.h. wenn potentielle Verhaltensrelevanz bestand. Diese Erkenntnis stimmt mit denen aus früheren Studien überein, die die

Hintergrundüberwachung auf seltene Ereignisse untersuchte (Gruber et al 2009). Dieses Areal könnte also für die allgemeine Überwachung auf potentiell verhaltensrelevante Ereignisse zuständig sein und ein Ausdruck für die allgemein erhöhte kognitive Kontrolle sein. Wie dieses Areal konnten in dieser Studie mehrere Areale mit generell verstärkter Aktivierung im Zusammenhang mit salienten Stimuli dargestellt werden.

Ein weiterer wichtiger Teil des hier isolierten frontoparietalen Netzwerkes ist der orbitofrontale Kortex. Diese Hirnregion ist in den letzten Jahren ebenfalls zunehmend in den Fokus der neurokognitiven Forschung gerückt. Er wird als prominenter Teil der kognitiven Verarbeitungsmechanismen und der Vor- und Nachteile abwägenden Entscheidungsfindung, als Mediator der Aufmerksamkeitssteuerung sowie der Verhaltenskontrolle (Diekhof et al, 2011), betrachtet. So wird dem orbitofrontalen Kortex die Integration von internalen Zielen und gegebenen Umweltbedingungen zugesprochen (Rolls, 2004, Kringelbach und Rolls, 2004), sowie die „Top-Down“-gesteuerte Objekterkennung (Bar et al 2006). Die Daten der vorliegenden Studie lassen die Hypothese zu, dass der posteriore orbitofrontale Kortex an der schnellen Evaluation der Verhaltensrelevanz salienter Ereignisse beteiligt ist, die eine sofortige Verhaltensanpassung erforderlich machen.

Der orbitofrontale Kortex besitzt nicht nur ausgeprägte bidirektionale Projektionen mit sensorischen Hirnarealen und Arealen die Gedächtnis und Emotionalität betreffen, sondern auch eine direkte Projektion zum anterioren cingulären Kortex. Dies unterstützt die These, dass orbitofrontaler Kortex und anteriorer cingulärer Kortex ein Netzwerk mit dem gemeinsamen Ziel der optimalen Verhaltensanpassung an verhaltensrelevante Umweltreize bilden. Aus den in dieser Untersuchung gewonnenen Daten könnte man schließen, dass der orbitofrontale Kortex die Evaluation auf Verhaltensrelevanz eines salienten Stimulus durchführt, diese an den anterioren cingulären Kortex weitergibt und dieser wiederum wenn nötig die (motorische) Verhaltensanpassung einleitet.

Als dritte in dieser Untersuchung hervorstechende Hirnregion lässt sich der temporoparietale Kortex nennen. Auch in früheren Studien konnte im Zusammenhang mit der allgemeinen Verarbeitung seltener verhaltensrelevanter Ereignisse Aktivierungen im temporoparietalen Kortex nachgewiesen werden, sei es in klassischen „Oddball“-Aufgaben oder in Aufgaben die räumliche Aufmerksamkeit betreffend (Downar et al, 2001; Bledowski et al, 2004; Kiehl et al, 2005). Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der temporoparietale Kortex ebenfalls bei der Verarbeitung von unerwarteten (d.h. wenn diese nicht der aktuell erwarteten Stimuluseigenschaft entsprechen und eine Umstellung des Verhaltens erfordern)

seltenen Reizen beteiligt ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie ein neuronales Netzwerk aus anteriorem cingulären Kortex, posteriorem orbitofrontalem Kortex und temporoparietalem Kortex isoliert werden konnte, das eine möglichst optimale Anpassung des Verhaltens an unerwartete Umweltreize möglich zu machen scheint. Dieser neurokognitive Mechanismus stellt in einer Umwelt voll von Neuerungen und unerwarteten Ereignissen eine wichtige Hilfe und notwendiges Mittel für ein zielgerichtetes Leben und Überleben dar.

6. Literaturverzeichnis

- Atkinson RC, Shiffrin RM, 1968. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation*, vol. 8.
- Baddeley AD, Hitch G, 1974. Working memory. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47--89)
- Baddeley AD, Wilson BA, 1985. Phonological coding and shortterm memory in patients without speech. *Journal of Memory and Language* 24, 490-502
- Baddeley AD, Della Sala S, 1996. Working memory and executive control. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 351
- Baddeley AD, 1996, Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology: Human Experimental Psychology*
- Baddeley AD, 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4
- Baddley AD, 2004. *The Psychology of Memory, The Essential Handbook of Memory Disorders for Clinicians*
- Banich MT, Milham MP, Atchley R, Cohen NJ, Webb A, 2000. Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional "set": evidence from fMRI. *Cogn. Brain Re*
- Bar M, Kassam KS, Ghuman AS, Boshyan J., Schmid AM, Dale AM, Hämäläinen MS, Marinkovic K, Schacter DL, Rosen BR, Halgren E, 2006. Top-down facilitation of visual recognition. *PNAS* 103, 449–454.
- Bar M, 2007. The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions. *TICS* 11, 280–289.
- Barbas H, Zikopoulos B, 2007. The prefrontal cortex and flexible behaviour. *Neuroscientist* 13, 532–545.
- Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE, 2004. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *NeuroImage* 22: 530-540
- Botvinick M, Braver S, Braver T, Carter C, Cohen J, 2001. Conflict monitoring and cognitive control, *Psychological review* 108
- Braver T, Cohen J, 2000. On the control of control: the role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. *Control of cognitive processes*, 713–737

-
- Brown JW, Braver TS, 2005. Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science* 307, 1118–1121.
- Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR, 2002. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *PNAS* 99, 523–528.
- Clark VP, Fannon S, Lai S, Benson R, and Bauer L, 2000. Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *J Neurophysiol* 83: 3133-3139
- Cohen JD, Dunbar K, McClelland J L, 1990. On the control of automatic processes: A parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychological Review*, 97
- Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW, 2002. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.* 22, 4563–4567.
- Corbetta M, Shulman GL, 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL, 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58, 306–324
- Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R, 1975. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39: 131-143
- Diekhof EK, Falkai P, Gruber O, 2011 The orbitofrontal cortex and its role in the assignment of behavioural significance. *Neuropsychologia* 49, 984-991
- Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, and Davis KD, 2000. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neurosci* 3: 277-283
- Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, and Davis KD, 2001. The effect of task-relevance on the cortical response to changes in visual and auditory stimuli: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 14: 1256-1267
- Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD, 2002. A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioural context across multiple sensory modalities. *J. Neurophysiol.* 87, 615–620.
- Duncan J, Owen A, 2000. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neuroscience* 23
- Elliott R, Deakin B, 2005. Role of the orbitofrontal cortex in reinforcement processing and

inhibitory control: evidence from functional magnetic resonance imaging studies in healthy human subjects. *Int. Rev. Neurobiol.* 65, 89–116.

Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H, 2001. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 355-373

Geng JJ, Mangun GR, 2009. Anterior intraparietal sulcus is sensitive to bottom-up attention driven by stimulus salience. *J. Cogn. Neurosci.* 21 (8), 1584–1601.

Gershberg FB, Shimamura AP, 1995. Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 13

Goldman-Rakic P, 1987. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. In *Handbook of Physiology: Schacter DL. 1997. The cognitive neuroscience of memory: perspectives from neuroimaging research. Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* 352

Goldstein A, Spencer KM, Donchin E, 2002. The influence of the stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3. *Psychophysiology* 39: 781-790

Grafman J, and Litvan I, 1999. Importance of deficits in executive functions. *Lancet*, 354 (9194/4 December), 1921-1923

Grafman J, 1999. Experimental assessment of adult frontal lobe function, pp 321- 344. In: B.L. Miller, J.L. Cummings (Eds.). *The human frontal lobes.*

Gruber O, Melcher T, Diekhof EK, Karch S, Falkai P, Goshke T, 2009. Brain mechanisms associated with background monitoring of the environment for potentially significant sensory events. *Brain Cogn.* 69, 559–564.

Gruber O, Karch S, Schlueter EK, Falkai P, Goshke T, 2006. Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *Neuroimage* 31, 887–895.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liegeois C, Chauvel P, Musolino A, 1995. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94: 191-220

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Marinkovic K, Devaux B, Vignal JP, Biraben A, 1995. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94: 229-250

- Indovina I, Macaluso E, 2007. Dissociation of stimulus relevance and saliency factors during shifts of visuospatial attention. *Cereb Cortex*. 17, 1701–1711.
- Jersild AT, 1927. Mental set and shift. *Archives of Psychology*, Nr. 89
- Kiehl KA, Liddle PF, 2003. Reproducibility of the hemodynamic response to auditory oddball stimuli: a six-week test-retest study. *Human Brain Mapping* 18: 42-52
- Kiehl KA, Stevens MC, Laurens KR, Pearlson G, Calhoun VD, Liddle PF, 2005. An adaptive reflexive processing model of neurocognitive function: supporting evidence from a large scale (n = 100) fMRI study of an auditory oddball task. *Neuroimage* 25, 899
- Kirino E, Belger A, Goldman-Rakic P, McCarthy G, 2000. Prefrontal Activation Evoked by Infrequent Target and Novel Stimuli in a Visual Target Detection Task: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20(17):6612-6618
- Knight RT, 1997. Distributed cortical network for visual attention. *J. Cogn. Neurosci.* 9:75–91
- Kok A, 2001. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 38: 557-577
- Kringelbach ML, Rolls ET, 2003. Neural correlates of rapid reversal learning in a simple model of human social interaction. *Neuroimage* 20, 1371–1383.
- Kringelbach ML, Rolls ET, 2004. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog. Neurobiol.* 72, 341–372.
- Kringelbach ML, 2005. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 691–702.
- Kveraga K, Ghuman AS, Bar M, 2007. Top-down predictions in the cognitive brain. *Brain Cogn.* 65, 145–168.
- Kwong KK, Belliveau J W, 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(12): 5675-9.
- Lezak M, 1995, *Neuropsychological Assessment* (3. Edition). New York Oxford University Press.
- Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Völlinger M, Zanella FE, Goebel R, Dierks T, 1999. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory

oddball tasks. *Cereb Cortex* 9: 815-823

Matsumoto K, Tanaka K, 2004. The role of the medial prefrontal cortex in achieving goals. *Curr. Opin.* 14, 178–185.

Matthes-von Cramon G, von Cramon DY, 2000. Störungen exekutiver Funktionen. In W. Sturm, M. Herrmann, & C.-W. Wallesch (Eds.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*

McCarthy G, Puce A, Constable RT, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P, 1996. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex* 6:600–611

Meiran N, 1996. Reconfiguration of processing of processing mode prior to task performance. *Journal of experimental psychology.* Vol 22, pp 1423-1442

Melcher T, Gruber O, 2006. Oddball and incongruity effects during Stroop task performance: a comparative fMRI study on selective attention. *Brain Res.* 1121, 136–149.

Miller E, Cohen J, 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review Neuroscience* 24

Monsell, S, 1996. Control of mental processes, Bruce, V., Ed, *Unsolved mysteries of the mind*, 93-148

Monsell S, 2000. Reconfiguration of task-set: Is it easier to switch to the weaker task? *Psychological research* 63

Monsell S, 2003. Task switching. *Trends Cognitive Science* 7, 134–140.

Norman DA, Shallice T, 1986. Attention to action. Willed and automatic control of behaviour. In: R.J. Davidson, G.E. Schwartz, D. Shapiro (Eds.). *Consciousness and self-regulation*.

O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ, 2002. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33:815-826

O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan R, 2003. Dissociating valence of outcome from behavioural control in human orbital and medial prefrontal cortices. *J Neuroscience* 23, 7931-7939.

Öngür D, Price JL, 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex* 10, 206–219.

Ogawa S, Lee TM, 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on

- blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci* 87(24): 9868-72.
- Opitz B, Mecklinger A, Friederici A, Von Cramon D, 1999. The functional neuroanatomy of novelty processing: integrating ERP and fMRI results. *Cereb Cortex* 9: 379-391
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S, 2004. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306, 443–447.
- Rushworth MFS, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM, 2004. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *TICS*. 8, 410–417.
- Schlueter E, Gruber O, 2007. The functional connectivity of the posterior orbitofrontal cortex – A network for adaptive processing of motivational relevance. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40
- Spector A, Biederman I, 1976. Mental set and mental shift revisited. *American Journal Psychology*, 89, 669-679.
- Squires N, Squires K, Hillyard S, 1975. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1975, 38:387-401 387
- Sudevan P, Taylor D, 1987. The cuing and priming of cognitive operations. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1987 Feb Vol 13(1) 89-103
- Stone, Baron-Cohen, Knight, 1998, Frontal lobe contribution to the theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10
- Sturm, Hermann und Wallesch, 2000, *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*
- Stuss D, Knight R, 2002 *Principles of frontal lobe function*. New York, Oxford University Press, p 616
- Vossel S, Thiel CM, Fink GR, 2006. Cue validity modulates the neural correlates of covert endogenous orienting of attention in parietal and frontal cortex. *Neuroimage* 32, 1257–1264.

7. Publikationen

Pharmacopsychiatry, September 2005, 24th Symposium of the AGNP, Abstract: Modulation of activity in prefronto-parietal brain systems through the behavioral relevance of low-frequency events: an fmri-study

Brain Research, July 2010, Oliver Gruber, Esther K. Diekhof, Lisa Kirchenbauer, Thomas Goschke: A neural system for evaluating the behavioural relevance of salient events outside the current focus of attention

8. Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Oliver Gruber danke ich für die geduldige Betreuung und Begutachtung dieser Arbeit.

Für die Bereitstellung des Materials zur Durchführung des Experiments danke ich dem Max-Planck-Institut für Kognitions-und Neurowissenschaften Leipzig.

Herzlich danken möchte ich meinem Mann Christopher für seine anhaltende Motivation und Unterstützung.

9. Lebenslauf